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(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)
Gelbe, runde Tabletten (Durchmesser 6 mm) mit der Prägung 893 auf der einen und 2½ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

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

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).

Kinder und Jugendliche

Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prophylaxe von VTE (VTEp) nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen bei Erwachsenen
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 Hüftgelenksersatzoperation
Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 32 bis 38 Tage.

Bei Patienten mit einer Kniegelenksersatzoperation
Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 10 bis 14 Tage.

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen 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 ≥ 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 x täglich.

Die Behandlung sollte dauerhaft erfolgen.

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

Tabelle 1: Dosierungsempfehlung (VTEt)

	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).

Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten
Die Behandlung mit Apixaban bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren sollte nach einer mindestens 5-tägigen initialen parenteralen Antikoagulationstherapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung mit Apixaban bei pädiatrischen Patienten basiert auf einer nach Körpergewicht gestaffelten Dosierung. Die empfohlene Dosis von Apixaban bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg ist in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2: Dosisempfehlung für die Behandlung von VTE und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg (nach initialer parenteraler Antikoagulation)

	Tage 1 – 7		Ab Tag 8	
Körpergewicht (kg)	Dosierungsschema	Maximale Tagesdosis	Dosierungsschema	Maximale Tagesdosis
≥ 35	10 mg, 2 x täglich	20 mg	5 mg, 2 x täglich	10 mg

Für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von < 35 kg ist die Fachinformation zu Eliquis Granulat in Kapseln zum Öffnen und Eliquis überzogenes Granulat in Beuteln heranzuziehen.

Basierend auf den VTE-Behandlungsleitlinien für Kinder und Jugendliche sollte die Gesamt-Therapiedauer nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individualisiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vergessene Einnahme bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten
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 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 ≥ 2 ist.

Es liegen keine Daten zu pädiatrischen Patienten vor.

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).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

- in der Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen (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 ≥ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l), die außerdem ≥ 80 Jahre alt sind oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg haben, eine Dosisreduktion notwendig (siehe vorstehender Unterabschnitt bezüglich Dosisanpassung). Bei Abwesenheit weiterer Kriterien für eine Dosisreduktion (Alter, Körpergewicht) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Für erwachsene 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 Kniegelenksersatzoperationen (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 2 x 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).

Kinder und Jugendliche
Basierend auf Daten zu Erwachsenen und limitierten Daten bei pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.2) ist bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Apixaban wird bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion
Eliquis ist bei erwachsenen 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 ≥ 1,5 x 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.

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Körpergewicht
VTEp und VTEt - Bei Erwachsenen 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).

Die Anwendung von Apixaban bei pädiatrischen Patienten basiert auf einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis (siehe Abschnitt 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 erwachsenen 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 und 5.1).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eliquis bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren ist für andere Indikationen als die Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE nicht erwiesen. Es liegen keine Daten zu Neugeborenen und zu anderen Indikationen vor (siehe auch Abschnitt 5.1). Daher wird Eliquis für die Anwendung bei Neugeborenen nicht empfohlen. Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren wird Eliquis für andere Indikationen als die Behandlung von VTE und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eliquis bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist für die Indikation der Primärprophylaxe von Thromboembolien nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten zur

Primärprophylaxe von Thromboembolien werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten

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 % Glucose in Wasser 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 5% Glucose in Wasser gelöst werden und sofort über eine Magensonde verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).
Zerstoßene Eliquis 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 den 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, Dabigatranetexilat 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).

Für Erwachsene ist ein spezifisches Arzneimittel zur Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkung von Apixaban (Andexanet alfa) erhältlich. Seine Sicherheit und Wirksamkeit ist jedoch bei pädiatrischen Patienten nicht erwiesen (siehe die Fachinformation zu Andexanet alfa). Es kann eine Transfusion von gefrorenem Frischplasma, eine Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) oder eine Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa in Erwägung gezogen werden.

Allerdings liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von 4-Faktor PPSB Produkten zum Stillen von Blutungen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten, die Apixaban erhalten haben, vor.

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 erwachsenen 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.

In Studie CV185325 wurden bei den 12 pädiatrischen Patienten, die gleichzeitig mit Apixaban und ASS ≤ 165 mg täglich behandelt wurden, keine klinisch bedeutsamen Blutungsereignisse berichtet.

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.

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit künstlichen Herzklappen nicht untersucht; daher wird die Anwendung von Apixaban hier 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.

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 Apixaban 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 Antikoagulanzien behandelt werden oder Patienten, die Antikoagulanzien 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 Antikoagulanzien ist die Erfahrung mit neuraxialer Anästhesie begrenzt und daher ist äußerste Vorsicht bei der Verwendung von Apixaban bei einer neuraxialen Anästhesie geboten.

Es liegen keine Daten zum Zeitpunkt der Anlage oder Entfernung eines neuroaxialen Katheters bei pädiatrischen Patienten unter Apixaban vor. In solchen Fällen ist Apixaban abzusetzen und ein kurz wirksames parenterales Antikoagulans in Erwägung zu ziehen.

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 Sicherheit und Wirksamkeit 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

Erwachsene Patienten
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 Kniegelenksersatzoperationen (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 ≥ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l), die außerdem ≥ 80 Jahre alt sind oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg haben, die niedrigere Dosis von 2 x 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).

Pädiatrische Patienten
Pädiatrische Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurden nicht untersucht und sollten Apixaban daher nicht erhalten (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 potentiell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Körpergewicht

Bei Erwachsenen kann ein geringes Körpergewicht (< 60 kg) 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 x ULN oder mit Gesamt-Bilirubinwerten ≥ 1,5 x 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.

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

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).

Es liegen keine klinischen Daten zu pädiatrischen Patienten vor, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Inhibitoren von sowohl CYP 3A4 als auch P-gp erhalten (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 VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen, 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.

Es liegen keine klinischen Daten zu pädiatrischen Patienten vor, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Induktoren von sowohl CYP 3A4 als auch P-gp erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

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, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) 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 VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen, 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 kombinierter 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).

In Studie CV185325 wurden bei den 12 pädiatrischen Patienten, die gleichzeitig mit Apixaban und ASS ≤ 165 mg täglich behandelt wurden, keine klinisch bedeutsamen Blutungsereignisse berichtet.

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 (IC50 > 45 μM) und eine schwache Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP2C19 (IC50 > 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).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Die vorstehenden Wechselwirkungsdaten wurden bei Erwachsenen ermittelt, und die in Abschnitt 4.4 aufgeführten Warnhinweise sollten für Kinder und Jugendliche berücksichtigt werden.

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 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Erwachsenen wurde die Sicherheit von Apixaban 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 3 für die Nebenwirkungsprofile und Häufigkeiten nach Indikation).

In den VTEp-Studien traten bei insgesamt 11 % der mit 2 x 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 3 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) bei Erwachsenen für VTEp, NVAF und VTEt sowie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren für VTEt und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE.

Die in Tabelle 3 für pädiatrische Patienten angegebenen Nebenwirkungen stammen aus der Studie CV185325, in der die Patienten Apixaban zur Behandlung von VTE und zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE erhielten.

Tabelle 3: Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenks-ersatzoperationen (VTEp)**	**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) bei erwachsenen Patienten**	**Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Thrombozytopenie	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems				
Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig‡
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*	Häufig
Angioödem	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems				
Gehirnblutung†	Nicht bekannt	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Augenerkrankungen				
Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung)	Selten	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen				
Blutungen, Hämatome	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs)	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich	Häufig
Intraabdominalblutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Nicht bekannt	Nicht bekannt

Systemorganklasse	**Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenks-ersatzoperationen (VTEp)**	**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) bei erwachsenen Patienten**	**Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis	Gelegentlich	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Hämoptyse	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Blutung der Atemwege	Nicht bekannt	Selten	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Übelkeit	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Gastrointestinale Blutung	Gelegentlich	Häufig	Häufig	Nicht bekannt
Hämorrhoidalblutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Blutung im Mundraum	Nicht bekannt	Gelegentlich	Häufig	Nicht bekannt
Hämatochezie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Rektalblutung, Zahnfleischblutung	Selten	Häufig	Häufig	Häufig
Retroperitoneale Blutung	Nicht bekannt	Selten	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen				
Abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Erhöhte Gamma-Glutamyltrans-ferase	Gelegentlich	Häufig	Häufig	Nicht bekannt
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Hautausschlag	Nicht bekannt	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Alopezie	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Erythema multiforme	Nicht bekannt	Sehr selten	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Kutane Vaskulitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Muskelblutung	Selten	Selten	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Hämaturie	Gelegentlich	Häufig	Häufig	Häufig

Systemorganklasse	**Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenks-ersatzoperationen (VTEp)**	**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) bei erwachsenen Patienten**	**Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren**
Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig	Sehr häufig§
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Blutung an der Applikationsstelle	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Untersuchungen				
Okkultes Blut positiv	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Kontusion	Häufig	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	Häufig
Traumatische Blutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt

***** 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).
‡ Umfasst anaphylaktische Reaktion, Arzneimittelüberempfindlichkeit und Überempfindlichkeit.
§ Umfasst starke Menstruationsblutung, Zwischenblutung und vaginale Blutung.

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).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Apixaban wurde in 1 klinischen Phase I- und 3 klinischen Phase II/III-Studien untersucht, an denen 970 Patienten teilnahmen. Von diesen Patienten erhielten 568 Patienten

mindestens eine Dosis Apixaban bei einer durschnittlichen Gesamt-Expositionsdauer von 1, 24, 331 bzw. 80 Tagen (siehe Abschnitt 5.1). Die Patienten erhielten nach Körpergewicht angepasste Dosen einer altersangemessenen Formulierung von Apixaban.

Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Apixaban bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren mit dem von Erwachsenen vergleichbar und im Allgemeinen über die verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen hinweg konsistent.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten waren Epistaxis und abnormale vaginale Blutung (siehe Tabelle 3 für das Nebenwirkungsprofil und die Häufigkeiten nach Indikation).

Bei pädiatrischen Patienten wurden Epistaxis (sehr häufig), abnormale vaginale Blutung (sehr häufig), Überempfindlichkeit und Anaphylaxie (häufig), Pruritus (häufig), Hypotonie (häufig), Hämatochezie (häufig), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (häufig), Alopezie (häufig) und postoperative Blutung (häufig) häufiger berichtet als bei mit Apixaban behandelten Erwachsenen, jedoch in derselben Häufigkeitskategorie wie bei den pädiatrischen Patienten im Standardbehandlungs(*Standard of Care*, SOC)-Arm; die einzige Ausnahme war abnormale vaginale Blutung, die im SOC-Arm als „häufig“ berichtet wurde. In allen Fällen außer einem wurden bei Patienten, die eine gleichzeitige Chemotherapie für eine maligne Grunderkrankung erhielten, Erhöhungen der Lebertransaminasen berichtet.

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 erwachsenen Probanden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen.

Bei gesunden erwachsenen 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.

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.

Für Situationen, in denen die Umkehrung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder unkontrollierter Blutungen erforderlich ist, steht für Erwachsene ein Arzneimittel zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern (Andexanet alfa) zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4). Die Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentrat (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 bei 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.

Die Anwendung eines spezifischen Arzneimittels zur Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkung von Apixaban (Andexanet alfa) wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht (siehe die Fachinformation zu Andexanet alfa). Es kann auch eine Transfusion von gefrorenem Frischplasma oder eine Verabreichung von PPSB oder eine Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa in Erwägung gezogen werden.

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

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 Wirkungen 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 bei Erwachsenen 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-Faktor Xa -Aktivität (AXA) durch Apixaban ist anhand einer verminderten Faktor-Xa Enzymaktivität in mehreren kommerziell erhältlichen Anti-Faktor Xa-Test-Kits nachweisbar; die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch in den einzelnen Test-Kits. Daten aus klinischen Studien an Erwachsenen liegen nur für den chromogenen Rotachrom®-Heparin-Test vor. Die Anti-Faktor Xa-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-Faktor Xa-Aktivität

verläuft über einen weiten Dosisbereich näherungsweise linear. Die Ergebnisse aus Studien zu Apixaban bei pädiatrischen Patienten deuten darauf hin, dass die lineare Beziehung zwischen der Apixaban-Konzentration und der Anti-Faktor Xa-Aktivität (AXA) mit der zuvor bei Erwachsenen dokumentierten Beziehung im Einklang steht. Dies stützt den dokumentierten Wirkmechanismus von Apixaban als selektiven Inhibitor von FXa.

Die erwarteten Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität im Steady State sind für die jeweiligen Indikationen bei Erwachsenen in Tabelle 4 dargestellt. Bei Patienten, die Apixaban zur VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen erhalten, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 1,6-Fache. Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien erhalten, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 1,7-Fache. Bei Patienten, die Apixaban zur Behandlung von TVT, 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 4: Erwartete Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität im Steady State

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

***** Patientenpopulation 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.

Kinder und Jugendliche

In Studien zur Anwendung von Apixaban bei pädiatrischen Patienten wurde der Apixaban-Assay STA® Liquid Anti-Xa verwendet. Die Ergebnisse aus diesen Studien deuten darauf hin, dass die lineare Beziehung zwischen der Apixaban-Konzentration und der Anti-Faktor Xa-Aktivität (AXA) mit der zuvor bei Erwachsenen dokumentierten Beziehung im Einklang steht. Dies stützt den dokumentierten Wirkmechanismus von Apixaban als selektiven Inhibitor von FXa.

Über die Körpergewichtsstaffelungen 9 bis ≥ 35 kg in Studie CV185155 hinweg lag der geometrische Mittelwert (%VK) des AXA-Mindestwerts und des AXA-Höchstwerts zwischen 27,1 (22,2) ng/ml und 71,9 (17,3) ng/ml, was einem geometrischen Mittelwert (%VK) für C_{minss} und C_{maxss} von 30,3 (22) ng/ml und 80,8 (16,8) ng/ml entspricht. Die bei diesen AXA-Bereichen erreichten Expositionen

unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit jenen Expositionen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, welche eine Apixaban-Dosis von 2,5 mg zweimal täglich erhielten.

Über die Körpergewichtsstaffelungen 6 bis ≥ 35 kg in Studie CV185362 hinweg lag der geometrische Mittelwert (%VK) des AXA-Mindestwerts und des AXA-Höchstwerts zwischen 67,1 (30,2) ng/ml und 213 (41,7) ng/ml, was einem geometrischen Mittelwert (%VK) für C_{minss} und C_{maxss} von 71,3 (61,3) ng/ml und 230 (39,5) ng/ml entspricht. Die bei diesen AXA-Bereichen erreichten Expositionen unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit jenen Expositionen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, welche eine Apixaban-Dosis von 5 mg zweimal täglich erhielten.

Über die Körpergewichtsstaffelungen 6 bis ≥ 35 kg in Studie CV185325 hinweg lag der geometrische Mittelwert (%VK) des AXA-Mindestwerts und des AXA-Höchstwerts zwischen 47,1 (57,2) ng/ml und 146 (40,2) ng/ml, was einem geometrischen Mittelwert (%VK) für C_{minss} und C_{maxss} von 50 (54,5) ng/ml und 144 (36,9) ng/ml entspricht. Die bei diesen AXA-Bereichen erreichten Expositionen unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit jenen Expositionen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, welche eine Apixaban-Dosis von 5 mg zweimal täglich erhielten.

Die prognostizierte Exposition im Steady State und die Anti-Faktor Xa-Aktivität in den Studien zu pädiatrischen Patienten deuten darauf hin, dass die Schwankung im Steady State zwischen Spitzen- und Talwert für Apixaban-Konzentrationen und AXA-Werten in der Gesamtpopulation etwa das 3-Fache (min, max: 2,65 – 3,22) beträgt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Prophylaxe von VTE (VTEp) nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen
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 Kniegelenksersatzoperation 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 (≤ 60 kg), 1.495 Patienten (743 in den Apixaban-Armen) mit einem Body-Mass-Index (BMI) ≥ 33 kg/m^2 und 415 Patienten (203 in den Apixaban-Armen) mit mäßiger Niereninsuffizienz.

Die ADVANCE-3-Studie umfasste 5.407 Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation und die ADVANCE-2-Studie 3.057 Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation. 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 Kniegelenksersatzoperation (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Phase III-Zulassungsstudien

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

Die Sicherheitsendpunkte schwere Blutung, die Kombination von schweren und CRNM Blutungen und alle Blutungen zeigten ähnliche Raten für mit Apixaban 2,5 mg behandelte Patienten wie mit Enoxaparin 40 mg behandelte Patienten (siehe Tabelle 6). Alle Blutungskriterien schlossen Blutungen an der Operationsstelle ein.

Tabelle 6: Ergebnisse für Blutungen in Phase III-Zulassungsstudien*

	ADVANCE-3		**ADVANCE-2**	
	Apixaban 2,5 mg p.o. 2 x täglich 35 ± 3 Tage	Enoxaparin 40 mg s.c. 1 x täglich 35 ± 3 Tage	Apixaban 2,5 mg p.o. 2 x täglich 12 ± 2 Tage	Enoxaparin 40 mg s.c. 1 x täglich 12 ± 2 Tage
Alle behandelten Patienten	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Gesamte Behandlungsphase [1]				
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 %)
Postoperative Behandlungsphase [2]				
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.
[1] Umfasst alle Ereignisse, die nach der ersten Dosis von Enoxaparin auftraten (präoperativ)
[2] 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 Kniegelenksersatz unter Apixaban zahlenmäßig geringer als unter Enoxaparin.

In der Studie zur Kniegelenksersatztherapie 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 erwachsene 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 erwachsene 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 $CHADS_2$-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 7).

Tabelle 7: 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)	

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

Tabelle 8: 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)

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 $CHADS_2$-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 $CHADS_2$-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 erwachsene 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 $CHADS_2$-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 9).

Tabelle 9: 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 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 10).

Tabelle 10: 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)

NVAF-Patienten mit ACS und/oder PCI
In die AUGUSTUS-Studie, eine offene, randomisierte, kontrollierte 2 x 2-faktorielle Studie, wurden 4614 erwachsene 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 CHA_2DS_2-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), (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 1500 erwachsene Patienten ein, die entweder nicht oder weniger als 48 Stunden mit oralen Antikoagulanzien vorbehandelt waren und für die eine Kardioversion für NVAF geplant war. 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 für Erwachsene (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 erwachsene Patienten randomisiert, um entweder 6 Monate Apixaban (7 Tage 2 x täglich oral 10 mg, gefolgt von 2 x täglich 5 mg oral) oder Enoxaparin (1 mg/kg 2 x 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 11).

Tabelle 11: 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)

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 12).

Tabelle 12: 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)

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 erwachsene Patienten, die eine 6 bis 12 monatige initiale antikoagulatorische Behandlung beendet hatten, randomisiert, um entweder Apixaban 2,5 mg (2 x täglich oral), Apixaban 5 mg (2 x 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.

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 13).

Tabelle 13: 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.

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 14).

Tabelle 14: 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)

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

Kinder und Jugendliche

Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren
Studie CV185325 war eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung von Apixaban zur Behandlung von VTE bei pädiatrischen Patienten. Diese deskriptive Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit schloss 217 pädiatrische Patienten ein, die eine Antikoagulationstherapie zur Behandlung von VTE und zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE benötigten, und zwar in folgenden Altersgruppen: 137 Patienten in Altersgruppe 1 (12 bis < 18 Jahre), 44 Patienten in Altersgruppe 2 (2 bis < 12 Jahre), 32 Patienten in Altersgruppe 3 (28 Tage bis < 2 Jahre) und 4 Patienten in Altersgruppe 4 (Geburt bis < 28 Tage). Die VTE zu Studienbeginn wurden mittels bildgebender Verfahren bestätigt und unabhängig beurteilt. Vor der Randomisierung wurden die Patienten für eine Dauer von bis zu 14 Tagen mit einer SOC-Antikoagulation behandelt (die mittlere (SD) Dauer der Behandlung mit der SOC-Antikoagulation vor Beginn der Anwendung der Studienmedikation betrug 4,8 (2,5) Tage, und bei 92,3 % der Patienten begann die Anwendung der Studienmedikation nach ≤ 7 Tagen). Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, um eine altersangemessene Formulierung von Apixaban (Anpassung der Dosen nach Gewicht, sodass das Äquivalent einer Aufsättigungsdosis von 10 mg zweimal täglich für 7 Tage gefolgt von 5 mg zweimal täglich bei Erwachsenen erreicht wurde) oder SOC zu erhalten. Für Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren umfasste die SOC niedermolekulare Heparine (NMH), unfraktionierte Heparine (UFH) oder Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Für Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 2 Jahren war die SOC auf Heparine (UFH oder NMH) begrenzt. Die Hauptbehandlungsphase dauerte für Patienten im Alter von < 2 Jahren 42 bis 84 Tage und für Patienten im Alter von > 2 Jahren 84 Tage. Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren, die nach Randomisierung Apixaban erhielten, hatten die Option, die Apixaban-Behandlung in der Verlängerungsphase über 6 bis 12 weitere Wochen zu erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Kombination aller mittels bildgebender Verfahren bestätigten und beurteilten symptomatischen und asymptomatischen rezidivierenden VTE und VTE-bedingten Todesfälle. Bei keinem Patienten in irgendeiner Behandlungsgruppe trat ein VTE-bedingter Todesfall auf. Insgesamt 4 (2,8 %) Patienten in der Apixaban-Gruppe und 2 (2,8 %) Patienten in der SOC-Gruppe hatten mindestens 1 beurteiltes symptomatisches oder asymptomatisches Ereignis im Zusammenhang mit einer rezidivierenden VTE.

Die mediane Expositionsdauer bei 143 behandelten Patienten im Apixaban-Arm betrug 84,0 Tage. Bei 67 (46,9 %) Patienten dauerte die Exposition länger als 84 Tage. Der primäre Sicherheitsendpunkt, die Kombination aus schweren und CRNM-Blutungen, wurde bei 2 (1,4 %) Patienten unter Apixaban beobachtet, im Vergleich zu 1 (1,4 %) Patienten unter SOC, wobei das relative Risiko (RR)

0,99 betrug (95 %-KI 0,1; 10,8). In allen Fällen betraf dies eine CRNM-Blutung. Leichte Blutungen wurden bei 51 (35,7 %) Patienten in der Apixaban-Gruppe und 21 (29,6 %) Patienten in der SOC-Gruppe berichtet, wobei das RR 1,19 betrug (95 %-KI 0,8; 1,8).

Schwere Blutungen waren definiert als Blutungen, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllen: (i) tödliche Blutungen; (ii) klinisch offensichtliche Blutungen im Zusammenhang mit einer Abnahme des Hämoglobin-Werts von mindestens 20 g/l (2 g/dl) innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden; (iii) Blutungen, die retroperitoneal, pulmonal oder intrakraniell sind oder anderweitig das zentrale Nervensystem betreffen; und (iv) Blutungen, die einen chirurgischen Eingriff in einem Operationssaal (einschließlich interventioneller Radiologie) erfordern.

CRNM-Blutungen waren definiert als Blutungen, die eines oder beide der folgenden Kriterien erfüllen: (i) offensichtliche Blutungen, zu deren Behandlung ein Blutprodukt verabreicht wird und die nicht direkt auf die Grunderkrankung des Patienten zurückzuführen sind und (ii) Blutungen, die zur Wiederherstellung der Hämostase eine medizinische Intervention oder einen chirurgischen Eingriff erfordern, die/der nicht in einem Operationssaal erfolgt.

Leichte Blutungen waren definiert als jedes offensichtliche oder makroskopische Anzeichen für eine Blutung, die die vorstehenden Kriterien für schwere Blutungen oder klinisch relevante, nicht schwere Blutungen nicht erfüllt. Menstruationsblutungen wurden als leichte Blutungsereignisse und nicht als klinisch relevante nicht schwere Blutungsereignisse eingestuft.

Bei den 53 Patienten, die in die Verlängerungsphase eintraten und mit Apixaban behandelt wurden, wurden keine Ereignisse im Zusammenhang mit symptomatischen und asymptomatischen rezidivierenden VTE bzw. keine VTE-bedingten Todesfälle berichtet. Bei keinem Patienten in der Verlängerungsphase trat ein beurteiltes Ereignis im Zusammenhang mit einer schweren oder einer CRNM-Blutung auf. Bei acht (8/53; 15,1 %) Patienten in der Verlängerungsphase traten leichte Blutungsereignisse auf.

Es gab 3 Todesfälle in der Apixaban-Gruppe und 1 Todesfall in der SOC-Gruppe; alle diese Fälle wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Behandlung im Zusammenhang stehend bewertet. Keiner dieser Todesfälle war gemäß der Beurteilung durch das unabhängige Ereignis-Beurteilungskomitee auf eine VTE oder ein Blutungsereignis zurückzuführen.

Die Sicherheitsdatenbank für Apixaban bei pädiatrischen Patienten basiert auf der Studie CV185325 zur Behandlung von VTE und zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE, ergänzt durch die PREVAPIX-ALL-Studie und die SAXOPHONE-Studie zur Primärprophylaxe von VTE sowie durch die Einzeldosis-Studie CV185118. Sie umfasst 970 pädiatrische Patienten, von denen 568 Apixaban erhielten.

Es liegt kein zugelassenes Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche für die Primärprophylaxe von VTE vor.

Prophylaxe von VTE bei pädiatrischen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie oder lymphoblastischem Lymphom (ALL, LL)

In der PREVAPIX-ALL-Studie wurden insgesamt 512 Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren mit neu diagnostizierter ALL oder neu diagnostiziertem LL, die sich einer Induktionschemotherapie, einschließlich Asparaginase über ein zentralvenöses Verweilsystem, unterzogen, 1:1 unverblindet zur Thromboseprophylaxe mit Apixaban oder zur Standardbehandlung (ohne systemische Antikoagulation) randomisiert. Apixaban wurde gemäß einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis verabreicht, womit Expositionen erreicht werden sollten, die mit denjenigen von Erwachsenen vergleichbar waren, die 2,5 mg zweimal täglich erhalten hatten (siehe Tabelle 15). Apixaban wurde als 2,5 mg Tablette, 0,5 mg Tablette oder als Lösung zum Einnehmen mit 0,4 mg/ml bereitgestellt. Die mediane Expositionsdauer im Apixaban-Arm betrug 25 Tage.

Tabelle 15: Apixaban-Dosierung in der PREVAPIX-ALL-Studie

Gewichtsspanne	Dosisschema
6 bis < 10,5 kg	0,5 mg, 2 x täglich
10,5 bis < 18 kg	1 mg, 2 x täglich
18 bis < 25 kg	1,5 mg, 2 x täglich
25 bis < 35 kg	2 mg, 2 x täglich
≥ 35 kg	2,5 mg, 2 x täglich

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus bestätigter symptomatischer und asymptomatischer nicht tödlich verlaufender tiefer Venenthrombose, Lungenembolie, zerebraler Sinusvenenthrombose und durch venöse Thromboembolie bedingtem Tod. Die Inzidenz des primären Wirksamkeitsendpunktes lag im Apixaban-Arm bei 31 (12,1 %) gegenüber 45 (17,6 %) im Arm mit der Standardbehandlung. Bezogen auf die Reduktion des relativen Risikos wurde keine Signifikanz erreicht.

Die Sicherheitsendpunkte wurden gemäß den ISTH-Kriterien beurteilt. Eine schwere Blutung als primärer Sicherheitsendpunkt trat bei 0,8 % der Patienten in jedem Behandlungsarm auf. Eine CRNM-Blutung trat bei 11 Patienten (4,3 %) im Apixaban-Arm und bei 3 Patienten (1,2 %) im Arm mit der Standardbehandlung auf. Das häufigste CRNM-Blutungsereignis, das zu dem Unterschied zwischen den Behandlungen beitrug, war Epistaxis leichter bis mäßiger Intensität. Leichte Blutungsereignisse traten bei 37 Patienten im Apixaban-Arm (14,5 %) und bei 20 Patienten (7,8 %) im Arm mit der Standardbehandlung auf.

Prophylaxe von Thromboembolien (TE) bei pädiatrischen Patienten mit angeborener oder erworbener Herzerkrankung

SAXOPHONE war eine randomisierte (2:1), offene, multizentrische Vergleichsstudie mit Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren mit angeborener oder erworbener Herzerkrankung, bei denen eine Antikoagulation erforderlich war. Die Patienten erhielten entweder Apixaban oder die als Standardbehandlung vorgesehene Thromboseprophylaxe mit einem Vitamin-K-Antagonisten oder niedermolekularem Heparin. Apixaban wurde gemäß einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis verabreicht, womit Expositionen erreicht werden sollten, die mit denjenigen von Erwachsenen vergleichbar waren, die eine Dosis von 5 mg zweimal täglich erhalten hatten (siehe Tabelle 16). Apixaban wurde als 5 mg Tablette, 0,5 mg Tablette oder als Lösung zum Einnehmen mit 0,4 mg/ml bereitgestellt. Die mittlere Expositionsdauer im Apixaban-Arm betrug 331 Tage.

Tabelle 16: Apixaban-Dosierung in der SAXOPHONE-Studie

Gewichtsspanne	Dosisschema
6 bis < 9 kg	1 mg, 2 x täglich
9 bis < 12 kg	1,5 mg, 2 x täglich
12 bis < 18 kg	2 mg, 2 x täglich
18 bis < 25 kg	3 mg, 2 x täglich
25 bis < 35 kg	4 mg, 2 x täglich
≥ 35 kg	5 mg, 2 x täglich

Der primäre Sicherheitsendpunkt, ein kombinierter Endpunkt aus bestätigter, nach ISTH definierter schwerer Blutung und CRNM-Blutung, trat bei 1 (0,8 %) der 126 Patienten im Apixaban-Arm und bei 3 (4,8 %) der 62 Patienten im Arm mit der Standardbehandlung auf. Die sekundären Sicherheitsendpunkte bestätigte schwere Blutung, CRNM-Blutung und alle sonstigen Blutungsereignisse traten mit ähnlicher Inzidenz in den beiden Behandlungsarmen auf. Der sekundäre Sicherheitsendpunkt Absetzen des Medikaments aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, einer Unverträglichkeit oder einer Blutung wurde bei 7 (5,6 %) Patienten im Apixaban-Arm und bei 1 (1,6 %) Patient im Arm mit der Standardbehandlung berichtet. In beiden Behandlungsarmen kam es

bei keinem Patienten zu einem thromboembolischen Ereignis. In keinem der Behandlungsarme traten Todesfälle auf.

Diese Studie wies aufgrund der erwarteten niedrigen Inzidenz von TE und Blutungsereignissen in dieser Population ein prospektives Studiendesign für die deskriptive Wirksamkeit und Sicherheit auf. Aufgrund der beobachteten niedrigen Inzidenz von TE in dieser Studie konnte keine endgültige Risiko-Nutzen-Bewertung vorgenommen werden.

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 der Behandlung venöser Thromboembolien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Erwachsenen beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Apixaban 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 Nahrungsmitteln 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 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.

Kinder und Jugendliche

Apixaban wird rasch resorbiert, und die maximale Konzentration (C_{max}) wird etwa 2 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis erreicht.

Verteilung

Bei Erwachsenen beträgt die Plasmaproteinbindung etwa 87 %. Das Verteilungsvolumen (Vss) liegt bei etwa 21 Liter.

Für Kinder und Jugendliche liegen keine spezifischen Daten zur Plasmaproteinbindung von Apixaban vor.

Biotransformation und Elimination

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

Bei Erwachsenen beträgt die Gesamt-Clearance von Apixaban etwa 3,3 l/h und die Halbwertzeit rund 12 Stunden.

Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die apparente Gesamt-Clearance von Apixaban etwa 3,0 l/h.

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-Faktor Xa-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-Überdosierung ist.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren ist eine schwere Nierenfunktionsstörung definiert als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von weniger als 30 ml/min/1,73 m^2 Körperoberfläche (KOF). Für die Studie CV185325 sind für Patienten im Alter von unter 2 Jahren die Schwellenwerte, die eine schwere Nierenfunktionsstörung nach Geschlecht und postnatalem Alter definieren, in Tabelle 17 unten zusammengefasst; jeder dieser Schwellenwerte entspricht einer eGRF < 30 ml/min/1,73 m^2 KOF bei Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren.

Tabelle 17: eGFR-Schwellenwerte für die Teilnahme an Studie CV185325

Postnatales Alter (Geschlecht)	**GFR-Referenzbereich (ml/min/1,73 m^2)**	**eGFR-Schwellenwert für die Teilnahme***
1 Woche (männlich und weiblich)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 Wochen (männlich und weiblich)	66 ± 25	≥ 12

Postnatales Alter (Geschlecht)	GFR-Referenzbereich (ml/min/1,73 m^2)	eGFR-Schwellenwert für die Teilnahme*
> 8 Wochen bis < 2 Jahre (männlich und weiblich)	96 ± 22	≥ 22
2 – 12 Jahre (männlich und weiblich)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 Jahre (männlich)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 Jahre (weiblich)	126 ± 22	≥ 30

* Schwellenwert für die Teilnahme an der Studie CV185325, wobei die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) anhand der aktualisierten Schwartz-Bedside-Formel (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009) berechnet wurde. Dieser Per-Protokoll-Schwellenwert entsprach der eGFR, unter der ein prospektiver Patient als eine „unzureichende Nierenfunktion aufweisend" galt, was eine Teilnahme an der Studie CV185325 ausschloss. Jeder Schwellenwert war definiert als eine eGFR < 30 % von 1 Standardabweichung (SD) unter dem GFR-Referenzbereich für Alter und Geschlecht. Die Schwellenwerte für Patienten im Alter von < 2 Jahren entsprechen einer eGFR< 30 ml/min/1,73 m^2, der konventionellen Definition von schwerer Nierenfunktionsstörung bei Patienten im Alter von > 2 Jahren.

Es nahmen keine pädiatrischen Patienten mit glomerulären Filtrationsraten ≤ 55 ml/min/1,73 m^2 an der Studie CV185325 teil, wenngleich Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 KOF) für eine Teilnahme infrage kamen. Basierend auf Daten zu Erwachsenen und aufgrund der begrenzten Datenmenge bei allen mit Apixaban behandelten pädiatrischen Patienten ist bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Apixaban wird bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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.

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Geschlecht

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

Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

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.

Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften im Zusammenhang mit der ethnischen Zugehörigkeit wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

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.

Die Verabreichung von Apixaban an pädiatrische Patienten basiert auf einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei Erwachsenen wurde die pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Beziehung zwischen den Apixaban-Plasmakonzentrationen und verschiedenen PD-Endpunkten (Anti-Faktor Xa-Aktivität [AXA], INR, PT, aPTT) 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.

Gleichermaßen deuten die Ergebnisse einer Untersuchung der PK/PD bei pädiatrischen Patienten auf eine lineare Beziehung zwischen der Apixaban-Konzentration und der AXA hin. Dies steht im Einklang mit der zuvor dokumentierten Beziehung bei Erwachsenen.

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.

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

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

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (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, 56, 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

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
EU/1/11/691/020

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Mai 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eliquis 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Apixaban.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 5 mg Filmtablette enthält 103 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)
Pinke, ovale Tabletten (10 mm x 5 mm) mit der Prägung 894 auf der einen und 5 auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

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).

Kinder und Jugendliche

Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen 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 ≥ 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 x täglich.

Die Behandlung sollte dauerhaft erfolgen.

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

Tabelle 1: Dosierungsempfehlung (VTEt)

	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).

Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten
Die Behandlung mit Apixaban für pädiatrische Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren sollte nach einer mindestens 5-tägigen initialen parenteralen Antikoagulationstherapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung mit Apixaban bei pädiatrischen Patienten basiert auf einer nach Körpergewicht gestaffelten Dosierung. Die empfohlene Dosis von Apixaban bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg ist in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2: Dosisempfehlung für die Behandlung von VTE und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg (nach initialer parenteraler Antikoagulation)

	Tage 1 – 7		Ab Tag 8	
Körpergewicht (kg)	Dosierungsschema	Maximale Tagesdosis	Dosierungsschema	Maximale Tagesdosis
≥ 35	10 mg, 2 x täglich	20 mg	5 mg, 2 x täglich	10 mg

Für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von < 35 kg ist die Fachinformation zu Eliquis Granulat in Kapseln zum Öffnen und Eliquis überzogenes Granulat in Beuteln heranzuziehen.

Basierend auf den VTE-Behandlungsleitlinien für Kinder und Jugendliche sollte die Gesamt-Therapiedauer nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individualisiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vergessene Einnahme bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten
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 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 ≥ 2 ist.

Es liegen keine Daten zu pädiatrischen Patienten vor.

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

Erwachsene Patienten

Für erwachsene 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 (siehe vorstehender Unterabschnitt bezüglich Dosisanpassung). Bei Abwesenheit weiterer Kriterien für eine Dosisreduktion (Alter, Körpergewicht) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Für erwachsene 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 x 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).

Kinder und Jugendliche
Basierend auf Daten zu Erwachsenen und limitierten Daten bei pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.2) ist bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Apixaban wird bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion
Eliquis ist bei erwachsenen 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 ≥ 1,5 x 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.

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Körpergewicht
VTEt - Bei Erwachsenen 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).

Die Anwendung von Apixaban bei pädiatrischen Patienten basiert auf einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis (siehe Abschnitt 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 erwachsenen 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 und 5.1).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eliquis bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren ist für andere Indikationen als die Behandlung von VTE und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE nicht erwiesen. Es liegen keine Daten zu Neugeborenen und zu anderen Indikationen vor (siehe auch Abschnitt 5.1). Daher wird Eliquis für die Anwendung bei Neugeborenen nicht empfohlen. Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren wird Eliquis für andere Indikationen als die Behandlung von VTE und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eliquis bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist für die Indikation der Primärprophylaxe von Thromboembolien nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten zur Primärprophylaxe von Thromboembolien werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten

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 % Glucose in Wasser 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 5% Glucose in Wasser gelöst werden und sofort über eine Magensonde verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).
Zerstoßene Eliquis 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 den 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, Dabigatranetexilat 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).

Für Erwachsene ist ein spezifisches Arzneimittel zur Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkung von Apixaban (Andexanet alfa) erhältlich. Seine Sicherheit und Wirksamkeit ist jedoch bei pädiatrischen Patienten nicht erwiesen (siehe die Fachinformation zu Andexanet alfa). Es kann eine Transfusion von gefrorenem Frischplasma, eine Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) oder eine Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa in Erwägung gezogen werden. Allerdings liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von 4-Faktor PPSB Produkten zum Stillen von Blutungen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten, die Apixaban erhalten haben, vor.

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 Eliquis eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

In einer klinischen Studie mit erwachsenen 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.

In Studie CV185325 wurden bei den 12 pädiatrischen Patienten, die gleichzeitig mit Apixaban und ASS ≤ 165 mg täglich behandelt wurden, keine klinisch bedeutsamen Blutungsereignisse berichtet.

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.

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit künstlichen Herzklappen nicht untersucht; daher wird die Anwendung von Apixaban hier 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.

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 Apixaban 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 Antikoagulanzien behandelt werden oder Patienten, die Antikoagulanzien zur Thromboseprophylaxe erhalten sollen, den möglichen 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 Antikoagulanzien ist die Erfahrung mit neuraxialer Anästhesie begrenzt und daher ist äußerste Vorsicht bei der Verwendung von Apixaban bei einer neuraxialen Anästhesie geboten.

Es liegen keine Daten zum Zeitpunkt der Anlage oder Entfernung eines neuroaxialen Katheters bei pädiatrischen Patienten unter Apixaban vor. In solchen Fällen ist Apixaban abzusetzen und ein kurz wirksames parenterales Antikoagulans in Erwägung zu ziehen.

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 Sicherheit und Wirksamkeit 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

Erwachsene Patienten
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 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 x 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).

Pädiatrische Patienten
Pädiatrische Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurden nicht untersucht und sollten Apixaban daher nicht erhalten (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 potentiell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Körpergewicht

Bei Erwachsenen kann ein geringes Körpergewicht (< 60 kg) 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 x ULN oder mit Gesamt-Bilirubinwerten ≥ 1,5 x 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.

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

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). Es liegen keine klinischen Daten zu pädiatrischen Patienten vor, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Inhibitoren von sowohl CYP 3A4 als auch P-gp erhalten (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.

Es liegen keine klinischen Daten zu pädiatrischen Patienten vor, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Induktoren von sowohl CYP 3A4 als auch P-gp erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

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, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) 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 kombinierter 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).

In Studie CV185325 wurden bei den 12 pädiatrischen Patienten, die gleichzeitig mit Apixaban und ASS ≤ 165 mg täglich behandelt wurden, keine klinisch bedeutsamen Blutungsereignisse berichtet.

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 (IC50 > 45 μM) und eine schwache Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP2C19 (IC50 > 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).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Die vorstehenden Wechselwirkungsdaten wurden bei Erwachsenen ermittelt, und die in Abschnitt 4.4 aufgeführten Warnhinweise sollten für Kinder und Jugendliche berücksichtigt werden.

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 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Erwachsenen wurde die Sicherheit von Apixaban 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 3 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 (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 3 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) bei Erwachsenen für NVAF und VTEt sowie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren für VTEt und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE.

Die in Tabelle 3 für pädiatrische Patienten angegebenen Nebenwirkungen stammen aus der Studie CV185325, in der die Patienten Apixaban zur Behandlung von VTE und zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE erhielten.

Tabelle 3: 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) bei erwachsenen Patienten**	**Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren.**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Häufig	Häufig	Häufig
Thrombozytopenie	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig[‡]
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich*	Häufig
Angioödem	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems			
Gehirnblutung[†]	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Augenerkrankungen			
Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung)	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt

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) bei erwachsenen Patienten**	**Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren.**
Gefäßerkrankungen			
Blutungen, Hämatome	Häufig	Häufig	Häufig
Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs)	Häufig	Gelegentlich	Häufig
Intraabdominalblutung	Gelegentlich	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Epistaxis	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Hämoptyse	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Blutung der Atemwege	Selten	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	Häufig	Häufig	Häufig
Gastrointestinale Blutung	Häufig	Häufig	Nicht bekannt
Hämorrhoidalblutung	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Blutung im Mundraum	Gelegentlich	Häufig	Nicht bekannt
Hämatochezie	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Rektalblutung, Zahnfleischblutung	Häufig	Häufig	Häufig
Retroperitoneale Blutung	Selten	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen			
Abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	Häufig	Häufig	Nicht bekannt
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Hautausschlag	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Alopezie	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Erythema multiforme	Sehr selten	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Kutane Vaskulitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt

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) bei erwachsenen Patienten	Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Muskelblutung	Selten	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Hämaturie	Häufig	Häufig	Häufig
Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung	Gelegentlich	Häufig	Sehr häufig§
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Blutung an der Applikationsstelle	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Untersuchungen			
Okkultes Blut positiv	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
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	Häufig
Traumatische Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt

***** 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).
‡ Umfasst anaphylaktische Reaktion, Arzneimittelüberempfindlichkeit und Überempfindlichkeit.
§ Umfasst starke Menstruationsblutung, Zwischenblutung und vaginale Blutung.

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).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Apixaban wurde in 1 klinischen Phase I- und 3 klinischen Phase II/III-Studien untersucht, an denen 970 Patienten teilnahmen. Von diesen Patienten erhielten 568 Patienten mindestens eine Dosis Apixaban bei einer durschnittlichen Gesamt-Expositionsdauer von 1, 24, 331 bzw. 80 Tagen (siehe Abschnitt 5.1). Die Patienten erhielten nach Körpergewicht angepasste Dosen einer altersangemessenen Formulierung von Apixaban.

Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Apixaban bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren mit dem von Erwachsenen vergleichbar und im Allgemeinen über die verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen hinweg konsistent.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten waren Epistaxis und abnormale vaginale Blutung (siehe Tabelle 3 für das Nebenwirkungsprofil und die Häufigkeiten nach Indikation).

Bei pädiatrischen Patienten wurden Epistaxis (sehr häufig), abnormale vaginale Blutung (sehr häufig), Überempfindlichkeit und Anaphylaxie (häufig), Pruritus (häufig), Hypotonie (häufig), Hämatochezie (häufig), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (häufig), Alopezie (häufig) und postoperative Blutung (häufig) häufiger berichtet als bei mit Apixaban behandelten Erwachsenen, jedoch in derselben Häufigkeitskategorie wie bei den pädiatrischen Patienten im Standardbehandlungs(*Standard of Care*, SOC)-Arm; die einzige Ausnahme war abnormale vaginale Blutung, die im SOC-Arm als „häufig“ berichtet wurde. In allen Fällen außer einem wurden bei Patienten, die eine gleichzeitige Chemotherapie für eine maligne Grunderkrankung erhielten, Erhöhungen der Lebertransaminasen berichtet.

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 erwachsenen Probanden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen.

Bei gesunden erwachsenen 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.

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.

Für Situationen, in denen die Umkehrung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder unkontrollierter Blutungen erforderlich ist, steht für Erwachsene ein Arzneimittel zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern (Andexanet alfa) zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4). Die Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentrat (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.

Die Anwendung eines spezifischen Arzneimittels zur Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkung von Apixaban wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht (siehe die Fachinformation zu Andexanet alfa). Es kann auch eine Transfusion von gefrorenem Frischplasma, eine Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) oder eine Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa in Erwägung gezogen werden.

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

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 Wirkungen 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 bei Erwachsenen 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-Faktor Xa -Aktivität durch Apixaban (AXA) ist anhand einer verminderten Faktor-Xa Enzymaktivität in mehreren kommerziell erhältlichen anti-Faktor Xa-Test-Kits nachweisbar; die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch in den einzelnen Test-Kits. Daten aus klinischen Studien an

Erwachsenen liegen nur für den chromogenen Rotachrom®-Heparin-Test vor. Die Anti-Faktor Xa-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-Faktor Xa-Aktivität verläuft über einen weiten Dosisbereich näherungsweise linear. Die Ergebnisse aus Studien zu Apixaban bei pädiatrischen Patienten deuten darauf hin, dass die lineare Beziehung zwischen der Apixaban-Konzentration und der Anti-Faktor Xa-Aktivität (AXA) mit der zuvor bei Erwachsenen dokumentierten Beziehung im Einklang steht. Dies stützt den dokumentierten Wirkmechanismus von Apixaban als selektiven Inhibitor von FXa.

Die erwarteten Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität im Steady State sind für die jeweiligen Indikationen bei Erwachsenen in Tabelle 4 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.

Tabelle 4: 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 x täglich*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2 x täglich	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt)				
2,5 mg 2 x täglich	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2 x täglich	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2 x täglich	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

***** Patientenpopulation 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.

Kinder und Jugendliche

In Studien zur Anwendung von Apixaban bei pädiatrischen Patienten wurde der Apixaban-Assay STA® Liquid Anti-Xa verwendet. Die Ergebnisse aus diesen Studien deuten darauf hin, dass die lineare Beziehung zwischen der Apixaban-Konzentration und der Anti-Faktor Xa-Aktivität (AXA) mit der zuvor bei Erwachsenen dokumentierten Beziehung im Einklang steht. Dies stützt den dokumentierten Wirkmechanismus von Apixaban als selektiven Inhibitor von FXa.

Über die Körpergewichtsstaffelungen 9 bis ≥ 35 kg in Studie CV185155 hinweg lag der geometrische Mittelwert (%VK) des AXA-Mindestwerts und des AXA-Höchstwerts zwischen 27,1 (22,2) ng/ml und 71,9 (17,3) ng/ml, was einem geometrischen Mittelwert (%VK) für C_{minss} und C_{maxss} von 30,3 (22) ng/ml und 80,8 (16,8) ng/ml entspricht. Die bei diesen AXA-Bereichen erreichten Expositionen unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit jenen Expositionen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, welche eine Apixaban-Dosis von 2,5 mg zweimal täglich erhielten.

Über die Körpergewichtsstaffelungen 6 bis ≥ 35 kg in Studie CV185362 hinweg lag der geometrische Mittelwert (%VK) des AXA-Mindestwerts und des AXA-Höchstwerts zwischen 67,1 (30,2) ng/ml und 213 (41,7) ng/ml, was einem geometrischen Mittelwert (%VK) für C_{minss} und C_{maxss} von 71,3 (61,3) ng/ml und 230 (39,5) ng/ml entspricht. Die bei diesen AXA-Bereichen erreichten Expositionen unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit jenen Expositionen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, welche eine Apixaban-Dosis von 5 mg zweimal täglich erhielten.

Über die Körpergewichtsstaffelungen 6 bis ≥ 35 kg in Studie CV185325 hinweg lag der geometrische Mittelwert (%VK) des AXA-Mindestwerts und des AXA-Höchstwerts zwischen 47,1 (57,2) ng/ml und 146 (40,2) ng/ml, was einem geometrischen Mittelwert (%VK) für C_{minss} und C_{maxss} von 50 (54,5) ng/ml und 144 (36,9) ng/ml entspricht. Die bei diesen AXA-Bereichen erreichten Expositionen unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit jenen Expositionen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, welche eine Apixaban-Dosis von 5 mg zweimal täglich erhielten.

Die prognostizierte Exposition im Steady State und die Anti-Faktor Xa-Aktivität in den Studien zu pädiatrischen Patienten deuten darauf hin, dass die Schwankung im Steady State zwischen Spitzen- und Talwert für Apixaban-Konzentrationen und AXA-Werten in der Gesamtpopulation etwa das 3-Fache (min, max: 2,65 – 3,22) beträgt.

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 erwachsene 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 erwachsene 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 $CHADS_2$-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 5).

Tabelle 5: 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)	

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

Tabelle 6: 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)

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 $CHADS_2$-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 $CHADS_2$-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 erwachsene 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 $CHADS_2$-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 7).

Tabelle 7: 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)	

	Apixaban N = 2.807 n (%/Jahr)	ASS N = 2.791 n (%/Jahr)	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
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 8).

Tabelle 8: 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)

NVAF-Patienten mit ACS und/oder PCI

In die AUGUSTUS-Studie, eine offene, randomisierte, kontrollierte 2 x 2-faktorielle Studie, wurden 4614 erwachsene 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 CHA_2DS_2-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), (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 1500 erwachsene 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 % 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 für Erwachsene (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 erwachsene Patienten randomisiert, um entweder 6 Monate Apixaban (7 Tage 2 x täglich oral 10 mg, gefolgt von 2 x täglich 5 mg oral) oder Enoxaparin (1 mg/kg 2 x 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 9).

Tabelle 9: 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)

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 10).

Tabelle 10: 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)

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 erwachsene Patienten, die eine 6 bis 12 monatige initiale antikoagulatorische Behandlung beendet hatten, randomisiert, um entweder Apixaban 2,5 mg (2 x täglich oral), Apixaban 5 mg (2 x 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.

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 11).

Tabelle 11: 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)

	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**
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.

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 12).

Tabelle 12: 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)

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

Kinder und Jugendliche

Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren
Studie CV185325 war eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung von Apixaban zur Behandlung von VTE bei pädiatrischen Patienten. Diese deskriptive Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit schloss 217 pädiatrische Patienten ein, die eine Antikoagulationstherapie zur Behandlung von VTE und zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE benötigten, und zwar in folgenden Altersgruppen: 137 Patienten in Altersgruppe 1 (12 bis < 18 Jahre), 44 Patienten in Altersgruppe 2 (2 bis < 12 Jahre), 32 Patienten in Altersgruppe 3 (28 Tage bis < 2 Jahre) und 4 Patienten in Altersgruppe 4 (Geburt bis < 28 Tage). Die VTE zu Studienbeginn wurden mittels bildgebender Verfahren bestätigt und unabhängig beurteilt. Vor der Randomisierung wurden die Patienten für eine Dauer von bis zu 14 Tagen mit einer SOC-Antikoagulation behandelt (die mittlere (SD) Dauer der Behandlung mit der SOC-Antikoagulation vor Beginn der Anwendung der Studienmedikation betrug 4,8 (2,5) Tage, und bei 92,3 % der Patienten begann die Anwendung der

Studienmedikation nach ≤ 7 Tagen). Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, um eine altersangemessene Formulierung von Apixaban (Anpassung der Dosen nach Gewicht, sodass das Äquivalent einer Aufsättigungsdosis von 10 mg zweimal täglich für 7 Tage gefolgt von 5 mg zweimal täglich bei Erwachsenen erreicht wurde) oder SOC zu erhalten. Für Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren umfasste die SOC niedermolekulare Heparine (NMH), unfraktionierte Heparine (UFH) oder Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Für Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 2 Jahren war die SOC auf Heparine (UFH oder NMH) begrenzt. Die Hauptbehandlungsphase dauerte für Patienten im Alter von < 2 Jahren 42 bis 84 Tage und für Patienten im Alter von > 2 Jahren 84 Tage. Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren, die nach Randomisierung Apixaban erhielten, hatten die Option, die Apixaban-Behandlung in der Verlängerungsphase über 6 bis 12 weitere Wochen zu erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Kombination aller mittels bildgebender Verfahren bestätigten und beurteilten symptomatischen und asymptomatischen rezidivierenden VTE und VTE-bedingten Todesfälle. Bei keinem Patienten in irgendeiner Behandlungsgruppe trat ein VTE-bedingter Todesfall auf. Insgesamt 4 (2,8 %) Patienten in der Apixaban-Gruppe und 2 (2,8 %) Patienten in der SOC-Gruppe hatten mindestens 1 beurteiltes symptomatisches oder asymptomatisches Ereignis im Zusammenhang mit einer rezidivierenden VTE.

Die mediane Expositionsdauer bei 143 behandelten Patienten im Apixaban-Arm betrug 84,0 Tage. Bei 67 (46,9 %) Patienten dauerte die Exposition länger als 84 Tage. Der primäre Sicherheitsendpunkt, die Kombination aus schweren und CRNM-Blutungen, wurde bei 2 (1,4 %) Patienten unter Apixaban beobachtet, im Vergleich zu 1 (1,4 %) Patienten unter SOC, wobei das relative Risiko (RR) 0,99 betrug (95 %-KI 0,1; 10,8). In allen Fällen betraf dies eine CRNM-Blutung. Leichte Blutungen wurden bei 51 (35,7 %) Patienten in der Apixaban-Gruppe und 21 (29,6 %) Patienten in der SOC-Gruppe berichtet, wobei das RR 1,19 betrug (95 %-KI 0,8; 1,8).

Schwere Blutungen waren definiert als Blutungen, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllen: (i) tödliche Blutungen; (ii) klinisch offensichtliche Blutungen im Zusammenhang mit einer Abnahme des Hämoglobin-Werts von mindestens 20 g/l (2 g/dl) innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden; (iii) Blutungen, die retroperitoneal, pulmonal oder intrakraniell sind oder anderweitig das zentrale Nervensystem betreffen; und (iv) Blutungen, die einen chirurgischen Eingriff in einem Operationssaal (einschließlich interventioneller Radiologie) erfordern.

CRNM-Blutungen waren definiert als Blutungen, die eines oder beide der folgenden Kriterien erfüllen: (i) offensichtliche Blutungen, zu deren Behandlung ein Blutprodukt verabreicht wird und die nicht direkt auf die Grunderkrankung des Patienten zurückzuführen sind und (ii) Blutungen, die zur Wiederherstellung der Hämostase eine medizinische Intervention oder einen chirurgischen Eingriff erfordern, die/der nicht in einem Operationssaal erfolgt.

Leichte Blutungen waren definiert als jedes offensichtliche oder makroskopische Anzeichen für eine Blutung, die die vorstehenden Kriterien für schwere Blutungen oder klinisch relevante, nicht schwere Blutungen nicht erfüllt. Menstruationsblutungen wurden als leichte Blutungsereignisse und nicht als klinisch relevante nicht schwere Blutungsereignisse eingestuft.

Bei den 53 Patienten, die in die Verlängerungsphase eintraten und mit Apixaban behandelt wurden, wurden keine Ereignisse im Zusammenhang mit symptomatischen und asymptomatischen rezidivierenden VTE bzw. keine VTE-bedingten Todesfälle berichtet. Bei keinem Patienten in der Verlängerungsphase trat ein beurteiltes Ereignis im Zusammenhang mit einer schweren oder einer CRNM-Blutung auf. Bei acht (8/53; 15,1 %) Patienten in der Verlängerungsphase traten leichte Blutungsereignisse auf.

Es gab 3 Todesfälle in der Apixaban-Gruppe und 1 Todesfall in der SOC-Gruppe; alle diese Fälle wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Behandlung im Zusammenhang stehend bewertet. Keiner dieser Todesfälle war gemäß der Beurteilung durch das unabhängige Ereignis-Beurteilungskomitee auf eine VTE oder ein Blutungsereignis zurückzuführen.

Die Sicherheitsdatenbank für Apixaban bei pädiatrischen Patienten basiert auf der Studie CV185325 zur Behandlung von VTE und zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE, ergänzt durch die PREVAPIX-ALL-Studie und die SAXOPHONE-Studie zur Primärprophylaxe von VTE sowie durch die Einzeldosis-Studie CV185118. Sie umfasst 970 pädiatrische Patienten, von denen 568 Apixaban erhielten.

Es liegt kein zugelassenes Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche für die Primärprophylaxe von VTE vor.

Prophylaxe von VTE bei pädiatrischen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie oder lymphoblastischem Lymphom (ALL, LL)
In der PREVAPIX-ALL-Studie wurden insgesamt 512 Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren mit neu diagnostizierter ALL oder neu diagnostiziertem LL, die sich einer Induktionschemotherapie, einschließlich Asparaginase über ein zentralvenöses Verweilsystem, unterzogen, 1:1 unverblindet zur Thromboseprophylaxe mit Apixaban oder zur Standardbehandlung (ohne systemische Antikoagulation) randomisiert. Apixaban wurde gemäß einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis verabreicht, womit Expositionen erreicht werden sollten, die mit denjenigen von Erwachsenen vergleichbar waren, die 2,5 mg zweimal täglich erhalten hatten (siehe Tabelle 13). Apixaban wurde als 2,5 mg Tablette, 0,5 mg Tablette oder als Lösung zum Einnehmen mit 0,4 mg/ml bereitgestellt. Die mediane Expositionsdauer im Apixaban-Arm betrug 25 Tage.

Tabelle 13: Apixaban-Dosierung in der PREVAPIX-ALL-Studie

Gewichtsspanne	Dosisschema
6 bis < 10,5 kg	0,5 mg, 2 x täglich
10,5 bis < 18 kg	1 mg, 2 x täglich
18 bis < 25 kg	1,5 mg, 2 x täglich
25 bis < 35 kg	2 mg, 2 x täglich
≥ 35 kg	2,5 mg, 2 x täglich

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus bestätigter symptomatischer und asymptomatischer nicht tödlich verlaufender tiefer Venenthrombose, Lungenembolie, zerebraler Sinusvenenthrombose und durch venöse Thromboembolie bedingtem Tod. Die Inzidenz des primären Wirksamkeitsendpunktes lag im Apixaban-Arm bei 31 (12,1 %) gegenüber 45 (17,6 %) im Arm mit der Standardbehandlung. Bezogen auf die Reduktion des relativen Risikos wurde keine Signifikanz erreicht.

Die Sicherheitsendpunkte wurden gemäß den ISTH-Kriterien beurteilt. Eine schwere Blutung als primärer Sicherheitsendpunkt trat bei 0,8 % der Patienten in jedem Behandlungsarm auf. Eine CRNM-Blutung trat bei 11 Patienten (4,3 %) im Apixaban-Arm und bei 3 Patienten (1,2 %) im Arm mit der Standardbehandlung auf. Das häufigste CRNM-Blutungsereignis, das zu dem Unterschied zwischen den Behandlungen beitrug, war Epistaxis leichter bis mäßiger Intensität. Leichte Blutungsereignisse traten bei 37 Patienten im Apixaban-Arm (14,5 %) und bei 20 Patienten (7,8 %) im Arm mit der Standardbehandlung auf.

Prophylaxe von Thromboembolien (TE) bei pädiatrischen Patienten mit angeborener oder erworbener Herzerkrankung
SAXOPHONE war eine randomisierte (2:1), offene, multizentrische Vergleichsstudie mit Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren mit angeborener oder erworbener Herzerkrankung, bei denen eine Antikoagulation erforderlich war. Die Patienten erhielten entweder Apixaban oder die als Standardbehandlung vorgesehene Thromboseprophylaxe mit einem Vitamin-K-Antagonisten oder niedermolekularem Heparin. Apixaban wurde gemäß einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis verabreicht, womit Expositionen erreicht werden sollten, die mit denjenigen von Erwachsenen vergleichbar waren, die eine Dosis von 5 mg zweimal täglich erhalten hatten (siehe Tabelle 14). Apixaban wurde als 5 mg Tablette, 0,5 mg Tablette oder als Lösung zum

Einnehmen mit 0,4 mg/ml bereitgestellt. Die mittlere Expositionsdauer im Apixaban-Arm betrug 331 Tage.

Tabelle 14: Apixaban-Dosierung in der SAXOPHONE-Studie

Gewichtsspanne	Dosisschema
6 bis < 9 kg	1 mg, 2 x täglich
9 bis < 12 kg	1,5 mg, 2 x täglich
12 bis < 18 kg	2 mg, 2 x täglich
18 bis < 25 kg	3 mg, 2 x täglich
25 bis < 35 kg	4 mg, 2 x täglich
≥ 35 kg	5 mg, 2 x täglich

Der primäre Sicherheitsendpunkt, ein kombinierter Endpunkt aus bestätigter, nach ISTH definierter schwerer Blutung und CRNM-Blutung, trat bei 1 (0,8 %) der 126 Patienten im Apixaban-Arm und bei 3 (4,8 %) der 62 Patienten im Arm mit der Standardbehandlung auf. Die sekundären Sicherheitsendpunkte bestätigte schwere Blutung, CRNM-Blutung und alle sonstigen Blutungsereignisse traten mit ähnlicher Inzidenz in den beiden Behandlungsarmen auf. Der sekundäre Sicherheitsendpunkt Absetzen des Medikaments aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, einer Unverträglichkeit oder einer Blutung wurde bei 7 (5,6 %) Patienten im Apixaban-Arm und bei 1 (1,6 %) Patient im Arm mit der Standardbehandlung berichtet. In beiden Behandlungsarmen kam es bei keinem Patienten zu einem thromboembolischen Ereignis. In keinem der Behandlungsarme traten Todesfälle auf.

Diese Studie wies aufgrund der erwarteten niedrigen Inzidenz von TE und Blutungsereignissen in dieser Population ein prospektives Studiendesign für die deskriptive Wirksamkeit und Sicherheit auf. Aufgrund der beobachteten niedrigen Inzidenz von TE in dieser Studie konnte keine endgültige Risiko-Nutzen-Bewertung vorgenommen werden.

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 der Behandlung venöser Thromboembolien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Erwachsenen beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Apixaban 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 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.

Kinder und Jugendliche

Apixaban wird rasch resorbiert, und die maximale Konzentration (C_{max}) wird etwa 2 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis erreicht.

Verteilung

Bei Erwachsenen beträgt die Plasmaproteinbindung etwa 87 %. Das Verteilungsvolumen (Vss) liegt bei etwa 21 Liter.

Für Kinder und Jugendliche liegen keine spezifischen Daten zur Plasmaproteinbindung von Apixaban vor.

Biotransformation und Elimination

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

Bei Erwachsenen beträgt die Gesamt-Clearance von Apixaban etwa 3,3 l/h und die Halbwertzeit rund 12 Stunden.

Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die apparente Gesamt-Clearance von Apixaban etwa 3,0 l/h.

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-Faktor Xa-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.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren ist eine schwere Nierenfunktionsstörung definiert als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von weniger als 30 ml/min/1,73 m^2 Körperoberfläche (KOF). Für die Studie CV185325 sind für Patienten im Alter von unter 2 Jahren die Schwellenwerte, die eine schwere Nierenfunktionsstörung nach Geschlecht und postnatalem Alter definieren, in Tabelle 15 unten zusammengefasst; jeder dieser Schwellenwerte entspricht einer eGRF < 30 ml/min/1,73 m^2 KOF bei Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren.

Tabelle 15: eGFR-Schwellenwerte für die Teilnahme an Studie CV185325

Postnatales Alter (Geschlecht)	GFR-Referenzbereich (ml/min/1,73 m^2)	eGFR-Schwellenwert für die Teilnahme*
1 Woche (männlich und weiblich)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 Wochen (männlich und weiblich)	66 ± 25	≥ 12
> 8 Wochen bis < 2 Jahre (männlich und weiblich)	96 ± 22	≥ 22
2 – 12 Jahre (männlich und weiblich)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 Jahre (männlich)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 Jahre (weiblich)	126 ± 22	≥ 30

* Schwellenwert für die Teilnahme an der Studie CV185325, wobei die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) anhand der aktualisierten Schwartz-Bedside-Formel (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009) berechnet wurde. Dieser Per-Protokoll-Schwellenwert entsprach der eGFR, unter der ein prospektiver Patient als eine „unzureichende Nierenfunktion aufweisend“ galt, was eine Teilnahme an der Studie CV185325 ausschloss. Jeder Schwellenwert war definiert als eine eGFR < 30 % von 1 Standardabweichung (SD) unter dem GFR-Referenzbereich für Alter und Geschlecht. Die Schwellenwerte für Patienten im Alter von < 2 Jahren entsprechen einer eGFR< 30 ml/min/1,73 m^2, der konventionellen Definition von schwerer Nierenfunktionsstörung bei Patienten im Alter von > 2 Jahren.

Es nahmen keine pädiatrischen Patienten mit glomerulären Filtrationsraten ≤ 55 ml/min/1,73 m^2 an der Studie CV185325 teil, wenngleich Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 KOF) für eine Teilnahme infrage kamen. Basierend auf Daten zu Erwachsenen und aufgrund der begrenzten Datenmenge bei allen mit Apixaban behandelten pädiatrischen Patienten ist bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Apixaban wird bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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.

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Geschlecht

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

Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

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.

Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften im Zusammenhang mit der ethnischen Zugehörigkeit wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

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.

Die Verabreichung von Apixaban an pädiatrische Patienten basiert auf einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei Erwachsenen wurde die pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Beziehung zwischen den Apixaban-Plasmakonzentrationen und verschiedenen PD-Endpunkten (Anti-Faktor Xa-Aktivität [AXA], INR, PT, aPTT) 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.

Gleichermaßen deuten die Ergebnisse einer Untersuchung der PK/PD bei pädiatrischen Patienten auf eine lineare Beziehung zwischen der Apixaban-Konzentration und der AXA hin. Dies steht im Einklang mit der zuvor dokumentierten Beziehung bei Erwachsenen.

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.

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

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

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin
Eisen(III)-oxid (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 14, 20, 28, 56, 60, 168 und 200 Filmtabletten.
Perforierte Alu-PVC/PVDC-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 100x1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Mai 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eliquis 0,15 mg Granulat in Kapseln zum Öffnen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 0,15 mg Apixaban.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede 0,15 mg Kapsel enthält bis zu 124 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat in Kapseln zum Öffnen.
Das Granulat hat eine weiße bis grauweiße Farbe. Es wird in einer Hartkapsel mit einem durchsichtigen Unterteil und einer gelben, undurchsichtigen Kappe, die vor der Verabreichung geöffnet werden muss, bereitgestellt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von 4 kg bis < 5 kg
Die Behandlung mit Apixaban für pädiatrische Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren sollte nach einer mindestens 5-tägigen initialen parenteralen Antikoagulationstherapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die empfohlene Apixaban-Dosis basiert auf dem Gewicht des Patienten, wie in Tabelle 1 gezeigt. Die Dosis sollte im Verlauf der Behandlung nach Körpergewicht gestaffelt angepasst werden. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg können Eliquis 2,5 mg und 5 mg Filmtabletten zweimal täglich verabreicht werden, wobei die Tageshöchstdosis nicht überschritten werden darf. Anweisungen zur Dosierung sind der Fachinformation zu Eliquis 2,5 mg und 5 mg Filmtabletten zu entnehmen.

Für Körpergewichtswerte, die in der Dosierungstabelle nicht aufgeführt sind, kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Tabelle 1: Dosisempfehlungen für die Behandlung von VTE und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten, nach Körpergewicht in kg (nach initialer parenteraler Antikoagulation)

		Tage 1 – 7		Ab Tag 8	
Darreichungs-formen	Körpergewicht (kg)	Dosierungs-schema	Maximale Tagesdosis	Dosierungs-schema	Maximale Tagesdosis
Granulat in Kapseln zum Öffnen 0,15 mg	4 bis < 5	0,6 mg, 2 x täglich	1,2 mg	0,3 mg, 2 x täglich	0,6 mg
Überzogenes Granulat im Beutel 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	5 bis < 6	1 mg, 2 x täglich	2 mg	0,5 mg, 2 x täglich	1 mg
	6 bis < 9	2 mg, 2 x täglich	4 mg	1 mg, 2 x täglich	2 mg
	9 bis < 12	3 mg, 2 x täglich	6 mg	1,5 mg, 2 x täglich	3 mg
	12 bis < 18	4 mg, 2 x täglich	8 mg	2 mg, 2 x täglich	4 mg
	18 bis < 25	6 mg, 2 x täglich	12 mg	3 mg, 2 x täglich	6 mg
	25 bis < 35	8 mg, 2 x täglich	16 mg	4 mg, 2 x täglich	8 mg
Filmtabletten 2,5 mg und 5,0 mg	≥ 35	10 mg, 2 x täglich	20 mg	5 mg, 2 x täglich	10 mg

Basierend auf den VTE-Behandlungsleitlinien für Kinder und Jugendliche sollte die Gesamt-Therapiedauer 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 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
Es liegen keine Daten zu pädiatrischen Patienten vor.
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 planmäßigen Eliquis-Einnahme bestimmt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Eliquis und VKA sollte fortgesetzt werden, bis der INR-Wert ≥ 2 ist.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

- in der Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen (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 ≥ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l), die außerdem ≥ 80 Jahre alt sind oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg haben, eine Dosisreduktion notwendig (nähere Informationen finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Eliquis 2,5 mg Filmtabletten). Bei Abwesenheit weiterer Kriterien für eine Dosisreduktion (Alter, Körpergewicht) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Für erwachsene 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 Kniegelenksersatzoperationen (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 2 x 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).

Kinder und Jugendliche
Basierend auf Daten zu Erwachsenen und limitierten Daten bei pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.2) ist bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Apixaban wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion
Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

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) sollte 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 ≥ 1,5 x 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
Die Anwendung von Apixaban bei pädiatrischen Patienten basiert auf einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht
Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eliquis bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren ist für andere Indikationen als die Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE nicht erwiesen. Es liegen keine Daten zu Neugeborenen und zu anderen Indikationen vor (siehe auch Abschnitt 5.1). Daher wird Eliquis für die Anwendung bei Neugeborenen nicht empfohlen. Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren wird Eliquis für andere Indikationen als die Behandlung von VTE und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eliquis bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist für die Indikation der Primärprophylaxe von Thromboembolien nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten zur Primärprophylaxe von Thromboembolien werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen
Jede Kapsel zum Öffnen ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Die Kapsel zum Öffnen sollte NICHT geschluckt werden. Die Kapsel muss geöffnet und ihr gesamter Inhalt in Flüssigkeit gestreut und dann eingenommen werden. Eliquis Granulat sollte entweder mit Wasser oder Babynahrung gemischt werden, wie in der Gebrauchsanweisung beschrieben. Die flüssige Mischung sollte innerhalb von 2 Stunden nach der Zubereitung verabreicht werden. Bei Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, kann die flüssige Mischung alternativ über eine Gastrostomiesonde oder eine Magensonde verabreicht werden.

Ausführliche Anweisungen zur Anwendung dieses Arzneimittels sind der Gebrauchsanweisung zu entnehmen.

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 den 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, Dabigatranetexilat 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).

Für Erwachsene ist ein spezifisches Arzneimittel zur Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkung von Apixaban (Andexanet alfa) erhältlich. Seine Sicherheit und Wirksamkeit ist jedoch bei pädiatrischen Patienten nicht erwiesen (siehe die Fachinformation zu Andexanet alfa). Es kann auch eine Transfusion von gefrorenem Frischplasma, eine Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) oder eine Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa in Erwägung gezogen werden. Allerdings liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von 4-Faktor PPSB Produkten zum Stillen von Blutungen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten, die Apixaban erhalten haben, vor.

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 Studie CV185325 wurden bei den 12 pädiatrischen Patienten, die gleichzeitig mit Apixaban und ASS ≤ 165 mg täglich behandelt wurden, keine klinisch bedeutsamen Blutungsereignisse berichtet.

Patienten mit künstlichen Herzklappen

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit künstlichen Herzklappen nicht untersucht; daher wird die Anwendung von Apixaban hier 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.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion

Es liegen keine Daten zum Zeitpunkt der Anlage oder Entfernung eines neuroaxialen Katheters bei pädiatrischen Patienten unter Apixaban vor. In solchen Fällen ist Apixaban abzusetzen und ein kurz wirksames parenterales Antikoagulans in Erwägung zu ziehen.

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 Apixaban 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 Antikoagulanzien behandelt werden oder Patienten, die Antikoagulanzien 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 Antikoagulanzien 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

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 Sicherheit und Wirksamkeit 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

Pädiatrische Patienten
Pädiatrische Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurden nicht untersucht und sollten Apixaban daher nicht erhalten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Erwachsene Patienten
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 Kniegelenksersatzoperationen (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 ≥ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l), die außerdem ≥ 80 Jahre alt sind oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg haben, die niedrigere Dosis von 2 x 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).

Körpergewicht

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

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 x ULN oder mit Gesamt-Bilirubinwerten ≥ 1,5 x 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)

Es liegen keine klinischen Daten zu pädiatrischen Patienten vor, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Inhibitoren von sowohl CYP 3A4 als auch P-gp erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

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):

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

Es liegen keine klinischen Daten zu pädiatrischen Patienten vor, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Induktoren von sowohl CYP 3A4 als auch P-gp erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

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 Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Die nachstehenden Wechselwirkungsdaten wurden bei Erwachsenen ermittelt, und die in Abschnitt 4.4 aufgeführten Warnhinweise sollten für Kinder und Jugendliche berücksichtigt werden.

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 sowohl CYP3A4 als auch P-gp, führte zu einer Verminderung der mittleren Apixaban-AUC um etwa 54 % und der mittleren Apixaban-C_{max} um etwa 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 Kniegelenksersatzoperationen, 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 kombinierter 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).

In Studie CV185325 wurden bei den 12 pädiatrischen Patienten, die gleichzeitig mit Apixaban und ASS ≤ 165 mg täglich behandelt wurden, keine klinisch bedeutsamen Blutungsereignisse berichtet.

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 (IC50 > 45 µM) und eine schwache Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP2C19 (IC50 > 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).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Die vorstehenden Wechselwirkungsdaten wurden bei Erwachsenen ermittelt, und die in Abschnitt 4.4 aufgeführten Warnhinweise sollten für Kinder und Jugendliche berücksichtigt werden.

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 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene Population
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 Gesamtexposition 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 2 x 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 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 (≥ 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) bei Erwachsenen für VTEp, NVAF und VTEt sowie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren für VTEt und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE.

Die in Tabelle 2 für pädiatrische Patienten angegebenen Nebenwirkungen stammen aus der Studie CV185325, in der die Patienten Apixaban zur Behandlung von VTE und zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE erhielten.

Tabelle 2: Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenks-ersatzoperationen (VTEp)	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) bei erwachsenen Patienten	Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Thrombozytopenie	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems				
Überempfindlichkeitsre-aktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig‡
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*	Häufig
Angioödem	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems				
Gehirnblutung†	Nicht bekannt	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Augenerkrankungen				
Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung)	Selten	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen				
Blutungen, Hämatome	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs)	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich	Häufig
Intraabdominalblutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis	Gelegentlich	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Hämoptyse	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Blutung der Atemwege	Nicht bekannt	Selten	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Übelkeit	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Gastrointestinale Blutung	Gelegentlich	Häufig	Häufig	Nicht bekannt
Hämorrhoidalblutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Blutung im Mundraum	Nicht bekannt	Gelegentlich	Häufig	Nicht bekannt
Hämatochezie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Rektalblutung, Zahnfleischblutung	Selten	Häufig	Häufig	Häufig
Retroperitoneale Blutung	Nicht bekannt	Selten	Nicht bekannt	Nicht bekannt

Systemorganklasse	Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenks-ersatzoperationen (VTEp)	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) bei erwachsenen Patienten	Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren
Leber- und Gallenerkrankungen				
Abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Erhöhte Gamma-Glutamyltrans-ferase	Gelegentlich	Häufig	Häufig	Nicht bekannt
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Hautausschlag	Nicht bekannt	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Alopezie	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Erythema multiforme	Nicht bekannt	Sehr selten	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Kutane Vaskulitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Muskelblutung	Selten	Selten	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Hämaturie	Gelegentlich	Häufig	Häufig	Häufig
Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig	Sehr häufig[§]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Blutung an der Applikationsstelle	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Untersuchungen				
Okkultes Blut positiv	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt

Systemorganklasse	Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenks-ersatzoperationen (VTEp)	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) bei erwachsenen Patienten	Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Kontusion	Häufig	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	Häufig
Traumatische Blutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt

* 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).
‡ Dies umfasst anaphylaktische Reaktion, Arzneimittelüberempfindlichkeit und Überempfindlichkeit.
§ Umfasst starke Menstruationsblutung, Zwischenblutung und vaginale Blutung.

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).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit von Apixaban wurde in 1 klinischen Phase I- und 3 klinischen Phase II/III-Studien untersucht, an denen 970 Patienten teilnahmen. Von diesen Patienten erhielten 568 Patienten mindestens eine Dosis Apixaban bei einer durschnittlichen Gesamt-Expositionsdauer von 1, 24, 331 bzw. 80 Tagen (siehe Abschnitt 5.1). Die Patienten erhielten nach Körpergewicht angepasste Dosen einer altersangemessenen Formulierung von Apixaban.

Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Apixaban bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren mit dem von Erwachsenen vergleichbar und im Allgemeinen über die verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen hinweg konsistent.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten waren Epistaxis und abnormale vaginale Blutung (siehe Tabelle 2 für das Nebenwirkungsprofil und die Häufigkeiten nach Indikation).

Bei pädiatrischen Patienten wurden Epistaxis (sehr häufig), abnormale vaginale Blutung (sehr häufig), Überempfindlichkeit und Anaphylaxie (häufig), Pruritus (häufig), Hypotonie (häufig), Hämatochezie (häufig), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (häufig), Alopezie (häufig) und postoperative Blutung

(häufig) häufiger berichtet als bei mit Apixaban behandelten Erwachsenen, jedoch in derselben Häufigkeitskategorie wie bei den pädiatrischen Patienten im Standardbehandlungs (*Standard of Care*, SOC)-Arm; die einzige Ausnahme war abnormale vaginale Blutung, die im SOC-Arm als „häufig“ berichtet wurde. In allen Fällen außer einem wurden bei Patienten, die eine gleichzeitige Chemotherapie für eine maligne Grunderkrankung erhielten, Erhöhungen der Lebertransaminasen berichtet.

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 in Appendix V aufgeführte nationale Meldesystem 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 erwachsenen Probanden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen.

Bei gesunden erwachsenen 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.

Hämodialyse verringerte die Apixaban AUC um 14 % bei erwachsenen Patienten 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.

Für Situationen, in denen die Umkehrung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder unkontrollierter Blutungen erforderlich ist, steht für Erwachsene ein Arzneimittel zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern (Andexanet alfa) zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4). Die Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentrat (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.

Die Anwendung eines spezifischen Arzneimittels zur Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkung von Apixaban wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht (siehe die Fachinformation zu Andexanet alfa). Es kann auch eine Transfusion von gefrorenem Frischplasma, eine Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) oder eine Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa in Erwägung gezogen werden.

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

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 Wirkungen 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 bei Erwachsenen 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-Faktor Xa-Aktivität (AXA) durch Apixaban ist anhand einer verminderten Faktor-Xa Enzymaktivität in mehreren kommerziell erhältlichen AXA-Test-Kits nachweisbar; die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch in den einzelnen Test-Kits. Die Ergebnisse aus Studien zu Apixaban bei pädiatrischen Patienten deuten darauf hin, dass die lineare Beziehung zwischen der Apixaban-Konzentration und der Anti-Faktor Xa-Aktivität (AXA) mit der zuvor bei Erwachsenen dokumentierten Beziehung im Einklang steht. Dies stützt den dokumentierten Wirkmechanismus von Apixaban als selektiven Inhibitor von FXa. Die nachstehend gezeigten AXA-Ergebnisse wurden mithilfe des Apixaban-Assays STA® Liquid Anti-Xa ermittelt.

Über die Körpergewichtsstaffelungen 9 bis ≥ 35 kg in Studie CV185155 hinweg lag der geometrische Mittelwert (%VK) des AXA-Mindestwerts und des AXA-Höchstwerts zwischen 27,1 (22,2) ng/ml und 71,9 (17,3) ng/ml, was einem geometrischen Mittelwert (%VK) für C_{minss} und C_{maxss} von 30,3 (22) ng/ml und 80,8 (16,8) ng/ml entspricht. Die bei diesen AXA-Bereichen erreichten Expositionen unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit jenen Expositionen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, welche eine Apixaban-Dosis von 2,5 mg zweimal täglich erhielten.

Über die Körpergewichtsstaffelungen 6 bis ≥ 35 kg in Studie CV185362 hinweg lag der geometrische Mittelwert (%VK) des AXA-Mindestwerts und des AXA-Höchstwerts zwischen 67,1 (30,2) ng/ml und 213 (41,7) ng/ml, was einem geometrischen Mittelwert (%VK) für C_{minss} und C_{maxss} von 71,3 (61,3) ng/ml und 230 (39,5) ng/ml entspricht. Die bei diesen AXA-Bereichen erreichten Expositionen unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit jenen

Expositionen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, welche eine Apixaban-Dosis von 5 mg zweimal täglich erhielten.

Über die Körpergewichtsstaffelungen 6 bis ≥ 35 kg in Studie CV185325 hinweg lag der geometrische Mittelwert (%VK) des AXA-Mindestwerts und des AXA-Höchstwerts zwischen 47,1 (57,2) ng/ml und 146 (40,2) ng/ml, was einem geometrischen Mittelwert (%VK) für C_{minss} und C_{maxss} von 50 (54,5) ng/ml und 144 (36,9) ng/ml entspricht. Die bei diesen AXA-Bereichen erreichten Expositionen unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit jenen Expositionen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, welche eine Apixaban-Dosis von 5 mg zweimal täglich erhielten.

Die prognostizierte Exposition im Steady State und die anti-Faktor Xa-Aktivität in den Studien zu pädiatrischen Patienten deuten darauf hin, dass die Schwankung im Steady State zwischen Spitzen- und Talwert für Apixaban-Konzentrationen und AXA-Werten in der Gesamtpopulation etwa das 3-Fache (min, max: 2,65 – 3,22) beträgt.

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

Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren
Studie CV185325 war eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung von Apixaban zur Behandlung von VTE bei pädiatrischen Patienten. Diese deskriptive Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit schloss 217 pädiatrische Patienten ein, die eine Antikoagulationstherapie zur Behandlung von VTE und zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE benötigten, und zwar in folgenden Altersgruppen: 137 Patienten in Altersgruppe 1 (12 bis < 18 Jahre), 44 Patienten in Altersgruppe 2 (2 bis < 12 Jahre), 32 Patienten in Altersgruppe 3 (28 Tage bis < 2 Jahre) und 4 Patienten in Altersgruppe 4 (Geburt bis < 28 Tage). Die VTE zu Studienbeginn wurden mittels bildgebender Verfahren bestätigt und unabhängig beurteilt. Vor der Randomisierung wurden die Patienten für eine Dauer von bis zu 14 Tagen mit einer SOC-Antikoagulation behandelt (die mittlere (SD) Dauer der Behandlung mit der SOC-Antikoagulation vor Beginn der Anwendung der Studienmedikation betrug 4,8 (2,5) Tage, und bei 92,3 % der Patienten begann die Anwendung der Studienmedikation nach ≤ 7 Tagen). Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, um eine altersangemessene Formulierung von Apixaban (Anpassung der Dosen nach Gewicht, sodass das Äquivalent einer Aufsättigungsdosis von 10 mg zweimal täglich für 7 Tage gefolgt von 5 mg zweimal täglich bei Erwachsenen erreicht wurde) oder SOC zu erhalten. Für Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren umfasste die SOC niedermolekulare Heparine (NMH), unfraktionierte Heparine (UFH) oder Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Für Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 2 Jahren war die SOC auf Heparine (UFH oder NMH) begrenzt. Die Hauptbehandlungsphase dauerte für Patienten im Alter von < 2 Jahren 42 bis 84 Tage und für Patienten im Alter von > 2 Jahren 84 Tage. Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren, die nach Randomisierung Apixaban erhielten, hatten die Option, die Apixaban-Behandlung in der Verlängerungsphase über 6 bis 12 weitere Wochen zu erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Kombination aller mittels bildgebender Verfahren bestätigten und beurteilten symptomatischen und asymptomatischen rezidivierenden VTE und VTE-bedingten Todesfälle. Bei keinem Patienten in irgendeiner Behandlungsgruppe trat ein VTE-bedingter Todesfall auf. Insgesamt 4 (2,8 %) Patienten in der Apixaban-Gruppe und 2 (2,8 %) Patienten in der SOC-Gruppe hatten mindestens 1 beurteiltes symptomatisches oder asymptomatisches Ereignis im Zusammenhang mit einer rezidivierenden VTE.

Die mediane Expositionsdauer bei 143 behandelten Patienten im Apixaban-Arm betrug 84,0 Tage. Bei 67 (46,9 %) Patienten dauerte die Exposition länger als 84 Tage. Der primäre Sicherheitsendpunkt, die Kombination aus schweren und CRNM-Blutungen, wurde bei 2 (1,4 %) Patienten unter Apixaban

beobachtet, im Vergleich zu 1 (1,4 %) Patienten unter SOC, wobei das relative Risiko (RR) 0,99 betrug (95 %-KI 0,1; 10,8). In allen Fällen betraf dies eine CRNM-Blutung. Leichte Blutungen wurden bei 51 (35,7 %) Patienten in der Apixaban-Gruppe und 21 (29,6 %) Patienten in der SOC-Gruppe berichtet, wobei das RR 1,19 betrug (95 %-KI 0,8; 1,8).

Schwere Blutungen waren definiert als Blutungen, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllen: (i) tödliche Blutungen; (ii) klinisch offensichtliche Blutungen im Zusammenhang mit einer Abnahme des Hämoglobin-Werts von mindestens 20 g/l (2 g/dl) innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden; (iii) Blutungen, die retroperitoneal, pulmonal oder intrakraniell sind oder anderweitig das zentrale Nervensystem betreffen; und (iv) Blutungen, die einen chirurgischen Eingriff in einem Operationssaal (einschließlich interventioneller Radiologie) erfordern.

CRNM-Blutungen waren definiert als Blutungen, die eines oder beide der folgenden Kriterien erfüllen: (i) offensichtliche Blutungen, zu deren Behandlung ein Blutprodukt verabreicht wird und die nicht direkt auf die Grunderkrankung des Patienten zurückzuführen sind und (ii) Blutungen, die zur Wiederherstellung der Hämostase eine medizinische Intervention oder einen chirurgischen Eingriff erfordern, die/der nicht in einem Operationssaal erfolgt.

Leichte Blutungen waren definiert als jedes offensichtliche oder makroskopische Anzeichen für eine Blutung, die die vorstehenden Kriterien für schwere Blutungen oder klinisch relevante, nicht schwere Blutungen nicht erfüllt. Menstruationsblutungen wurden als leichte Blutungsereignisse und nicht als klinisch relevante nicht schwere Blutungsereignisse eingestuft.

Bei den 53 Patienten, die in die Verlängerungsphase eintraten und mit Apixaban behandelt wurden, wurden keine Ereignisse im Zusammenhang mit symptomatischen und asymptomatischen rezidivierenden VTE bzw. keine VTE-bedingten Todesfälle berichtet. Bei keinem Patienten in der Verlängerungsphase trat ein beurteiltes Ereignis im Zusammenhang mit einer schweren oder einer CRNM-Blutung auf. Bei acht (8/53; 15,1 %) Patienten in der Verlängerungsphase traten leichte Blutungsereignisse auf.

Es gab 3 Todesfälle in der Apixaban-Gruppe und 1 Todesfall in der SOC-Gruppe; alle diese Fälle wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Behandlung im Zusammenhang stehend bewertet. Keiner dieser Todesfälle war gemäß der Beurteilung durch das unabhängige Ereignis-Beurteilungskomitee auf eine VTE oder ein Blutungsereignis zurückzuführen.

Die Sicherheitsdatenbank für Apixaban bei pädiatrischen Patienten basiert auf der Studie CV185325 zur Behandlung von VTE und zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE, ergänzt durch die PREVAPIX-ALL-Studie und die SAXOPHONE-Studie zur Primärprophylaxe von VTE sowie durch die Einzeldosis-Studie CV185118. Sie umfasst 970 pädiatrische Patienten, von denen 568 Apixaban erhielten.

Es liegt kein zugelassenes Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche für die Primärprophylaxe von VTE vor.

Prophylaxe von VTE bei pädiatrischen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie oder lymphoblastischem Lymphom (ALL, LL)

In der PREVAPIX-ALL-Studie wurden insgesamt 512 Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren mit neu diagnostizierter ALL oder neu diagnostiziertem LL, die sich einer Induktionschemotherapie einschließlich Asparaginase über ein zentralvenöses Verweilsystem unterzogen, 1:1 zur offenen Thromboseprophylaxe mit Apixaban oder zur Standardbehandlung (ohne systemische Antikoagulation) randomisiert. Apixaban wurde gemäß einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis verabreicht, womit Expositionen erreicht werden sollten, die mit denjenigen von Erwachsenen vergleichbar waren, die 2,5 mg zweimal täglich erhalten hatten (siehe Tabelle 3). Apixaban wurde als 2,5 mg Tablette, 0,5 mg Tablette oder als Lösung zum Einnehmen mit 0,4 mg/ml bereitgestellt. Die mediane Expositionsdauer im Apixaban-Arm betrug 25 Tage.

Tabelle 3: Apixaban-Dosierung in der PREVAPIX-ALL-Studie

Gewichtsspanne	Dosisschema
6 bis < 10,5 kg	0,5 mg, 2 x täglich
10,5 bis < 18 kg	1 mg, 2 x täglich
18 bis < 25 kg	1,5 mg, 2 x täglich
25 bis < 35 kg	2 mg, 2 x täglich
≥ 35 kg	2,5 mg, 2 x täglich

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus bestätigter symptomatischer und asymptomatischer nicht tödlich verlaufender tiefer Venenthrombose, Lungenembolie, zerebraler Sinusvenenthrombose und durch venöse Thromboembolie bedingtem Tod. Die Inzidenz des primären Wirksamkeitsendpunktes lag im Apixaban-Arm bei 31 (12,1 %) gegenüber 45 (17,6 %) im Arm mit der Standardbehandlung. Bezogen auf die Reduktion des relativen Risikos wurde keine Signifikanz erreicht.

Die Sicherheitsendpunkte wurden gemäß den ISTH-Kriterien beurteilt. Eine schwere Blutung als primärer Sicherheitsendpunkt trat bei 0,8 % der Patienten in jedem Behandlungsarm auf. Eine CRNM-Blutung trat bei 11 Patienten (4,3 %) im Apixaban-Arm und bei 3 Patienten (1,2 %) im Arm mit der Standardbehandlung auf. Das häufigste CRNM-Blutungsereignis, das zu dem Unterschied zwischen den Behandlungen beitrug, war Epistaxis leichter bis mäßiger Intensität. Leichte Blutungsereignisse traten bei 37 Patienten im Apixaban-Arm (14,5 %) und bei 20 Patienten (7,8 %) im Arm mit der Standardbehandlung auf.

Prophylaxe von Thromboembolien (TE) bei pädiatrischen Patienten mit angeborener oder erworbener Herzerkrankung

SAXOPHONE war eine randomisierte (2:1), offene, multizentrische Vergleichsstudie mit Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren mit angeborener oder erworbener Herzerkrankung, bei denen eine Antikoagulation erforderlich war. Die Patienten erhielten entweder Apixaban oder die als Standardbehandlung vorgesehene Thromboseprophylaxe mit einem Vitamin-K-Antagonisten oder niedermolekularem Heparin. Apixaban wurde gemäß einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis verabreicht, womit Expositionen erreicht werden sollten, die mit denjenigen von Erwachsenen vergleichbar waren, die eine Dosis von 5 mg zweimal täglich erhalten hatten (siehe Tabelle 4). Apixaban wurde als 5 mg Tablette, 0,5 mg Tablette oder als Lösung zum Einnehmen mit 0,4 mg/ml bereitgestellt. Die mittlere Expositionsdauer im Apixaban-Arm betrug 331 Tage.

Tabelle 4: Apixaban-Dosierung in der SAXOPHONE-Studie

Gewichtsspanne	Dosisschema
6 bis < 9 kg	1 mg, 2 x täglich
9 bis < 12 kg	1,5 mg, 2 x täglich
12 bis < 18 kg	2 mg, 2 x täglich
18 bis < 25 kg	3 mg, 2 x täglich
25 bis < 35 kg	4 mg, 2 x täglich
≥ 35 kg	5 mg, 2 x täglich

Der primäre Sicherheitsendpunkt, ein kombinierter Endpunkt aus bestätigter, nach ISTH definierter schwerer Blutung und CRNM-Blutung, trat bei 1 (0,8 %) der 126 Patienten im Apixaban-Arm und bei 3 (4,8 %) der 62 Patienten im Arm mit der Standardbehandlung auf. Die sekundären Sicherheitsendpunkte bestätigte schwere Blutung, CRNM-Blutung und alle sonstigen Blutungsereignisse traten mit ähnlicher Inzidenz in den beiden Behandlungsarmen auf. Der sekundäre Sicherheitsendpunkt Absetzen des Medikaments aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, einer Unverträglichkeit oder einer Blutung wurde bei 7 (5,6 %) Patienten im Apixaban-Arm und bei 1 (1,6 %) Patient im Arm mit der Standardbehandlung berichtet. In beiden Behandlungsarmen kam es

bei keinem Patienten zu einem thromboembolischen Ereignis. In keinem der Behandlungsarme traten Todesfälle auf.

Diese Studie wies aufgrund der erwarteten niedrigen Inzidenz von TE und Blutungsereignissen in dieser Population ein prospektives Studiendesign für die deskriptive Wirksamkeit und Sicherheit auf. Aufgrund der beobachteten niedrigen Inzidenz von TE in dieser Studie konnte keine endgültige Risiko-Nutzen-Bewertung vorgenommen werden.

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 der Behandlung venöser Thromboembolien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Apixaban wird rasch resorbiert, und die maximale Konzentration (C_{max}) wird bei pädiatrischen Patienten etwa 2 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis erreicht.

Bei Erwachsenen beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Apixaban 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 Nahrungsmitteln 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 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

Bei Erwachsenen beträgt die Plasmaproteinbindung etwa 87 %. Das Verteilungsvolumen (Vss) liegt bei etwa 21 Liter.

Für Kinder und Jugendliche liegen keine spezifischen Daten zur Plasmaproteinbindung von Apixaban vor.

Biotransformation und Elimination

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

Bei Erwachsenen beträgt die Gesamt-Clearance von Apixaban etwa 3,3 l/h und die Halbwertzeit rund 12 Stunden.
Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die apparente Gesamt-Clearance von Apixaban etwa 3,0 l/h.

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).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren ist eine schwere Nierenfunktionsstörung definiert als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von weniger als 30 ml/min/1,73 m^2 Körperoberfläche (KOF). Für die Studie CV185325 sind für Patienten im Alter von unter 2 Jahren die Schwellenwerte, die eine schwere Nierenfunktionsstörung nach Geschlecht und postnatalem Alter definieren, in Tabelle 5 unten zusammengefasst; jeder dieser Schwellenwerte entspricht einer eGRF < 30 ml/min/1,73 m^2 KOF bei Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren.

Tabelle 5: eGFR-Schwellenwerte für die Teilnahme an Studie CV185325

Postnatales Alter (Geschlecht)	**GFR-Referenzbereich (ml/min/1,73 m^2)**	**eGFR-Schwellenwert für die Teilnahme***
1 Woche (männlich und weiblich)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 Wochen (männlich und weiblich)	66 ± 25	≥ 12
> 8 Wochen bis < 2 Jahre (männlich und weiblich)	96 ± 22	≥ 22
2 – 12 Jahre (männlich und weiblich)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 Jahre (männlich)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 Jahre (weiblich)	126 ± 22	≥ 30

* Schwellenwert für die Teilnahme an der Studie CV185325, wobei die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) anhand der aktualisierten Schwartz-Bedside-Formel (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009) berechnet wurde. Dieser Per-Protokoll-Schwellenwert entsprach der eGFR, unter der ein prospektiver Patient als eine „unzureichende Nierenfunktion aufweisend“ galt, was eine Teilnahme an der Studie CV185325 ausschloss. Jeder Schwellenwert war definiert als eine eGFR < 30 % von 1 Standardabweichung (SD) unter dem GFR-Referenzbereich für Alter und Geschlecht. Die Schwellenwerte für Patienten im Alter von < 2 Jahren entsprechen einer eGFR< 30 ml/min/1,73 m^2, der konventionellen Definition von schwerer Nierenfunktionsstörung bei Patienten im Alter von > 2 Jahren.

Es nahmen keine pädiatrischen Patienten mit glomerulären Filtrationsraten ≤ 55 ml/min/1,73 m^2 an der Studie CV185325 teil, wenngleich Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 KOF) für eine Teilnahme infrage kamen. Basierend auf Daten zu Erwachsenen und aufgrund der begrenzten Datenmenge bei allen mit Apixaban behandelten pädiatrischen Patienten ist bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Apixaban wird bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Erwachsenen hatte eine Nierenfunktionsstörung 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-Faktor Xa-Aktivität.

Bei erwachsenen Patienten 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

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

In einer Studie an Erwachsenen 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

Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

Bei Erwachsenen war die Apixaban-Exposition bei Frauen um etwa 18 % höher als bei Männern.

Ethnische Zugehörigkeit

Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften im Zusammenhang mit der ethnischen Zugehörigkeit wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

Körpergewicht

Die Verabreichung von Apixaban an pädiatrische Patienten basiert auf einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis.

Bei Erwachsenen war im Vergleich zur Apixaban-Exposition bei Personen mit einem Körpergewicht von 65 bis 85 kg 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

Bei Erwachsenen wurde die pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Beziehung zwischen den Apixaban-Plasmakonzentrationen und verschiedenen PD-Endpunkten (Anti-Faktor Xa-Aktivität [AXA], INR, PT, aPTT) über einen breiten Dosisbereich (0,5 – 50 mg) untersucht. Gleichermaßen deuten die Ergebnisse einer Untersuchung der PK/PD bei pädiatrischen Patienten auf eine lineare Beziehung zwischen der Apixaban-Konzentration und der AXA hin. Dies steht im Einklang mit der zuvor dokumentierten Beziehung bei Erwachsenen.

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.

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

Granulat-Inhalt

Hypromellose (E464)
Zuckerkügelchen (bestehend aus Zuckersirup, Maisstärke (E1450) und Saccharose)

Kapselhülle

Gelatine (E441)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172)

Schwarze Druckertinte

Schellack (E904)
Propylenglykol (E1520)
Eisen(II,III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach dem Mischen mit Wasser oder Babynahrung muss die flüssige Mischung innerhalb von 2 Stunden angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem Folien-Induktionssiegel und einer kindergesicherten Kappe aus Polypropylen, in einem Karton verpackt.
Jede Flasche enthält 28 Kapseln zum Öffnen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Ausführliche Anweisungen zur Zubereitung und Verabreichung der Dosis sind der Gebrauchsanweisung zu entnehmen.

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/1/11/691/016

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Mai 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eliquis 0,5 mg überzogenes Granulat im Beutel
Eliquis 1,5 mg überzogenes Granulat im Beutel
Eliquis 2 mg überzogenes Granulat im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eliquis 0,5 mg überzogenes Granulat im Beutel
Jeder Beutel enthält ein 0,5 mg überzogenes Apixaban-Granulat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält 10 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Eliquis 1,5 mg überzogenes Granulat im Beutel
Jeder Beutel enthält drei 0,5 mg (1,5 mg) überzogene Apixaban-Granulate.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält 30 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Eliquis 2,0 mg überzogenes Granulat im Beutel
Jeder Beutel enthält vier 0,5 mg (2 mg) überzogene Apixaban-Granulate.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält 40 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

0,5 mg überzogenes Granulat, verpackt in 0,5-, 1,5- und 2-mg-Beuteln.
Rosafarben und rund (Durchmesser 3 mm):

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von 5 kg bis < 35 kg
Die Behandlung mit Apixaban für pädiatrische Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren sollte nach einer mindestens 5-tägigen initialen parenteralen Antikoagulationstherapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die empfohlene Apixaban-Dosis basiert auf dem Gewicht des Patienten, wie in Tabelle 1 gezeigt. Die Dosis sollte im Verlauf der Behandlung nach Körpergewicht gestaffelt angepasst werden. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg können Eliquis 2,5 mg und 5 mg Filmtabletten zweimal täglich verabreicht werden, wobei die Tageshöchstdosis nicht überschritten werden darf.

Anweisungen zur Dosierung sind der Fachinformation zu Eliquis 2,5 mg und 5 mg Filmtabletten zu entnehmen.

Für Körpergewichtswerte, die in der Dosierungstabelle nicht aufgeführt wird, kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Tabelle 1: Dosisempfehlung für die Behandlung von VTE und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten, nach Körpergewicht in kg (nach initialer parenteraler Antikoagulation)

		Tage 1 – 7		Ab Tag 8	
Darreichungs-formen	Körpergewicht (kg)	Dosierungs-schema	Maximale Tagesdosis	Dosierungs-schema	Maximale Tagesdosis
Granulat in Kapseln zum Öffnen 0,15 mg	4 bis < 5	0,6 mg, 2 x täglich	1,2 mg	0,3 mg, 2 x täglich	0,6 mg
Überzogenes Granulat im Beutel 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	5 bis < 6	1 mg, 2 x täglich	2 mg	0,5 mg, 2 x täglich	1 mg
	6 bis < 9	2 mg, 2 x täglich	4 mg	1 mg, 2 x täglich	2 mg
	9 bis < 12	3 mg, 2 x täglich	6 mg	1,5 mg, 2 x täglich	3 mg
	12 bis < 18	4 mg, 2 x täglich	8 mg	2 mg, 2 x täglich	4 mg
	18 bis < 25	6 mg, 2 x täglich	12 mg	3 mg, 2 x täglich	6 mg
	25 bis < 35	8 mg, 2 x täglich	16 mg	4 mg, 2 x täglich	8 mg
Filmtabletten 2,5 mg und 5,0 mg	≥ 35	10 mg, 2 x täglich	20 mg	5 mg, 2 x täglich	10 mg

Basierend auf den VTE-Behandlungsleitlinien für Kinder und Jugendliche sollte die Gesamt-Therapiedauer 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 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
Es liegen keine Daten zu pädiatrischen Patienten vor.
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 ≥ 2 ist.

<u>*Eingeschränkte Nierenfunktion*</u>

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

- in der Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen (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 ≥ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l), die außerdem ≥ 80 Jahre alt sind oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg haben, eine Dosisreduktion notwendig (nähere Informationen finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Eliquis 2,5 mg Filmtabletten). Bei Abwesenheit weiterer Kriterien für eine Dosisreduktion (Alter, Körpergewicht) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Für erwachsene 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 Kniegelenksersatzoperationen (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 2 x 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).

Kinder und Jugendliche
Basierend auf Daten zu Erwachsenen limitierter Daten Datenmenge bei pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.2) ist bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Apixaban wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

<u>*Eingeschränkte Leberfunktion*</u>
Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

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 ≥ 1,5 x 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
Die Anwendung von Apixaban bei pädiatrischen Patienten basiert auf einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht
Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eliquis bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren ist für andere Indikationen als die Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE nicht erwiesen. Es liegen keine Daten zu Neugeborenen und zu anderen Indikationen vor (siehe auch Abschnitt 5.1). Daher wird Eliquis für die Anwendung bei Neugeborenen nicht empfohlen. Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren wird Eliquis für andere Indikationen als die Behandlung von VTE und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eliquis bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist für die Indikation der Primärprophylaxe von Thromboembolien nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten zur Primärprophylaxe von Thromboembolien werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Eliquis überzogenes Granulat sollte mit Wasser, Babynahrung, Apfelsaft oder Apfelmus gemischt werden, wie in der Gebrauchsanweisung beschrieben. Die flüssige Mischung sollte innerhalb von 2 Stunden verabreicht werden. Die Mischung in Apfelmus sollte unverzüglich verabreicht werden. Bei Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, kann die flüssige Mischung alternativ über eine Gastrostomiesonde oder eine Magensonde verabreicht werden.

Ausführliche Anweisungen zur Anwendung dieses Arzneimittels sind der Gebrauchsanweisung zu entnehmen.

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 den 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, Dabigatranetexilat 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).

Für Erwachsene ist ein spezifisches Arzneimittel zur Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkung von Apixaban (Andexanet alfa) erhältlich. Seine Sicherheit und Wirksamkeit ist jedoch bei pädiatrischen Patienten nicht erwiesen (siehe die Fachinformation zu Andexanet alfa). Es kann auch eine Transfusion von gefrorenem Frischplasma, eine Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) oder eine Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa in Erwägung gezogen werden. Allerdings liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von 4-Faktor PPSB Produkten zum Stillen von Blutungen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten, die Apixaban erhalten haben, vor.

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 Studie CV185325 wurden bei den 12 pädiatrischen Patienten, die gleichzeitig mit Apixaban und ASS ≤ 165 mg täglich behandelt wurden, keine klinisch bedeutsamen Blutungsereignisse berichtet.

Patienten mit künstlichen Herzklappen

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit künstlichen Herzklappen nicht untersucht. 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.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion

Es liegen keine Daten zum Zeitpunkt der Anlage oder Entfernung eines neuroaxialen Katheters bei pädiatrischen Patienten unter Apixaban vor. In solchen Fällen ist Apixaban abzusetzen und ein kurz wirksames parenterales Antikoagulans in Erwägung zu ziehen.

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 Apixaban 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 Antikoagulanzien behandelt werden oder Patienten, die Antikoagulanzien 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 Antikoagulanzien 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

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 Sicherheit und Wirksamkeit 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

Pädiatrische Patienten
Pädiatrische Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurden nicht untersucht und sollten Apixaban daher nicht erhalten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Erwachsene Patienten
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 Kniegelenksersatzoperationen (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 ≥ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l), die außerdem ≥ 80 Jahre alt sind oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg haben, die niedrigere Dosis von 2 x 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).

Körpergewicht

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

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 x ULN oder mit Gesamt-Bilirubinwerten ≥ 1,5 x 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)

Es liegen keine klinischen Daten zu pädiatrischen Patienten vor, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Inhibitoren von sowohl CYP 3A4 als auch P-gp erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

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):

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

Es liegen keine klinischen Daten zu pädiatrischen Patienten vor, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Induktoren von sowohl CYP 3A4 als auch P-gp erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

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, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro überzogenem Granulat, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Die nachstehenden Wechselwirkungsdaten wurden bei Erwachsenen ermittelt, und die in Abschnitt 4.4 aufgeführten Warnhinweise sollten für Kinder und Jugendliche berücksichtigt werden.

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 VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen, 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 kombinierter 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).

In Studie CV185325 wurden bei den 12 pädiatrischen Patienten, die gleichzeitig mit Apixaban und ASS ≤ 165 mg täglich behandelt wurden, keine klinisch bedeutsamen Blutungsereignisse berichtet.

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 (IC50 > 45 µM) und eine schwache Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP2C19 (IC50 > 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).

Kinder und Jugendliche
Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Die vorstehenden Wechselwirkungsdaten wurden bei Erwachsenen ermittelt, und die in Abschnitt 4.4 aufgeführten Warnhinweise sollten für Kinder und Jugendliche berücksichtigt werden.

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 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene
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 Gesamtexposition 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 2 x 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 (≥ 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) bei Erwachsenen für VTEp,

NVAF und VTEt sowie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren für VTEt und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE.

Die in Tabelle 2 für pädiatrische Patienten angegebenen Nebenwirkungen stammen aus der Studie CV185325, in der die Patienten Apixaban zur Behandlung von VTE und zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE erhielten:

Tabelle 2: Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenks-ersatzoperationen (VTEp)**	**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) bei erwachsenen Patienten**	**Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Thrombozytopenie	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems				
Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig‡
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*	Häufig
Angioödem	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems				
Gehirnblutung†	Nicht bekannt	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Augenerkrankungen				
Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung)	Selten	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen				
Blutungen, Hämatome	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs)	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich	Häufig
Intraabdominalblutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis	Gelegentlich	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Hämoptyse	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Blutung der Atemwege	Nicht bekannt	Selten	Selten	Nicht bekannt

Systemorganklasse	Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenks-ersatzoperationen (VTEp)	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) bei erwachsenen Patienten	Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Übelkeit	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
Gastrointestinale Blutung	Gelegentlich	Häufig	Häufig	Nicht bekannt
Hämorrhoidalblutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Blutung im Mundraum	Nicht bekannt	Gelegentlich	Häufig	Nicht bekannt
Hämatochezie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Rektalblutung, Zahnfleischblutung	Selten	Häufig	Häufig	Häufig
Retroperitoneale Blutung	Nicht bekannt	Selten	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen				
Abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Aspartat-Amino-transferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Erhöhte Gamma-Glutamyltrans-ferase	Gelegentlich	Häufig	Häufig	Nicht bekannt
Erhöhte Alanin-Aminotrans-ferase	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Hautausschlag	Nicht bekannt	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Alopezie	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Erythema multiforme	Nicht bekannt	Sehr selten	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Kutane Vaskulitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Muskelblutung	Selten	Selten	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Hämaturie	Gelegentlich	Häufig	Häufig	Häufig
Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig	Sehr häufig§

Systemorganklasse	Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenks-ersatzoperationen (VTEp)	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) bei erwachsenen Patienten	Behandlung von VTE und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Blutung an der Applikationsstelle	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Untersuchungen				
Okkultes Blut positiv	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Kontusion	Häufig	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	Häufig
Traumatische Blutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt

***** 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).
‡ Dies umfasst anaphylaktische Reaktion, Arzneimittelüberempfindlichkeit und Überempfindlichkeit.
§ Umfasst starke Menstruationsblutung, Zwischenblutung und vaginale Blutung.

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).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit von Apixaban wurde in 1 klinischen Phase I- und 3 klinischen Phase II/III-Studien untersucht, an denen 970 Patienten teilnahmen. Von diesen Patienten erhielten 568 Patienten mindestens eine Dosis Apixaban bei einer durschnittlichen Gesamt-Expositionsdauer von 1, 24, 331 bzw. 80 Tagen (siehe Abschnitt 5.1). Die Patienten erhielten nach Körpergewicht angepasste Dosen einer altersangemessenen Formulierung von Apixaban.

Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Apixaban bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren mit dem von Erwachsenen vergleichbar und im Allgemeinen über die verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen hinweg konsistent.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten waren Epistaxis und abnormale vaginale Blutung (siehe Tabelle 2 für das Nebenwirkungsprofil und die Häufigkeiten nach Indikation).

Bei pädiatrischen Patienten wurden Epistaxis (sehr häufig), abnormale vaginale Blutung (sehr häufig), Überempfindlichkeit und Anaphylaxie (häufig), Pruritus (häufig), Hypotonie (häufig), Hämatochezie (häufig), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (häufig), Alopezie (häufig) und postoperative Blutung (häufig) häufiger berichtet als bei mit Apixaban behandelten Erwachsenen, jedoch in derselben Häufigkeitskategorie wie bei den pädiatrischen Patienten im Standardbehandlungs(*Standard of Care*, SOC)-Arm; die einzige Ausnahme war abnormale vaginale Blutung, die im SOC-Arm als „häufig" berichtet wurde. In allen Fällen außer einem wurden bei Patienten, die eine gleichzeitige Chemotherapie für eine maligne Grunderkrankung erhielten, Erhöhungen der Lebertransaminasen berichtet.

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 in Appendix V aufgeführte nationale Meldesystem 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 erwachsenen Probanden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen.

Bei gesunden erwachsenen 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.

Hämodialyse verringerte die Apixaban AUC um 14 % bei erwachsenen Patienten 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.

Für Situationen, in denen die Umkehrung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder unkontrollierter Blutungen erforderlich ist, steht für Erwachsene ein Arzneimittel zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern (Andexanet alfa) zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4). Die Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentrat (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.

Die Anwendung eines spezifischen Arzneimittels zur Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkung von Apixaban wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht (siehe die Fachinformation zu Andexanet alfa). Es kann auch eine Transfusion von gefrorenem Frischplasma, eine Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) oder eine Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa in Erwägung gezogen werden.

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

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 Wirkungen 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 bei Erwachsenen 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-Faktor Xa-Aktivität (AXA) durch Apixaban ist anhand einer verminderten Faktor-Xa Enzymaktivität in mehreren kommerziell erhältlichen AXA-Test-Kits nachweisbar; die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch in den einzelnen Test-Kits. Die Ergebnisse aus Studien zu Apixaban bei pädiatrischen Patienten deuten darauf hin, dass die lineare Beziehung zwischen der Apixaban-Konzentration und der Anti-Faktor Xa-Aktivität (AXA) mit der zuvor bei Erwachsenen dokumentierten Beziehung im Einklang steht. Dies stützt den dokumentierten Wirkmechanismus von Apixaban als selektiven Inhibitor von FXa. Die nachstehend gezeigten AXA-Ergebnisse wurden mithilfe des Apixaban-Assays STA® Liquid Anti-Xa ermittelt.

Über die Körpergewichtsstaffelungen 9 bis ≥ 35 kg in Studie CV185155 hinweg lag der geometrische Mittelwert (%VK) des AXA-Mindestwerts und des AXA-Höchstwerts zwischen 27,1 (22,2) ng/ml und 71,9 (17,3) ng/ml, was einem geometrischen Mittelwert (%VK) für C_{minss} und C_{maxss} von 30,3 (22) ng/ml und 80,8 (16,8) ng/ml entspricht. Die bei diesen AXA-Bereichen erreichten Expositionen unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit jenen

Expositionen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, welche eine Apixaban-Dosis von 2,5 mg zweimal täglich erhielten.

Über die Körpergewichtsstaffelungen 6 bis ≥ 35 kg in Studie CV185362 hinweg lag der geometrische Mittelwert (%VK) des AXA-Mindestwerts und des AXA-Höchstwerts zwischen 67,1 (30,2) ng/ml und 213 (41,7) ng/ml, was einem geometrischen Mittelwert (%VK) für C_{minss} und C_{maxss} von 71,3 (61,3) ng/ml und 230 (39,5) ng/ml entspricht. Die bei diesen AXA-Bereichen erreichten Expositionen unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit jenen Expositionen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, welche eine Apixaban-Dosis von 5 mg zweimal täglich erhielten.

Über die Körpergewichtsstaffelungen 6 bis ≥ 35 kg in Studie CV185325 hinweg lag der geometrische Mittelwert (%VK) des AXA-Mindestwerts und des AXA-Höchstwerts zwischen 47,1 (57,2) ng/ml und 146 (40,2) ng/ml, was einem geometrischen Mittelwert (%VK) für C_{minss} und C_{maxss} von 50 (54,5) ng/ml und 144 (36,9) ng/ml entspricht. Die bei diesen AXA-Bereichen erreichten Expositionen unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit jenen Expositionen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, welche eine Apixaban-Dosis von 5 mg zweimal täglich erhielten.

Die prognostizierte Exposition im Steady State und die Anti-Faktor Xa-Aktivität in den Studien zu pädiatrischen Patienten deuten darauf hin, dass die Schwankung im Steady State zwischen Spitzen- und Talwert für Apixaban-Konzentrationen und AXA-Werten in der Gesamtpopulation etwa das 3-Fache (min, max: 2,65 - 3,22) beträgt.

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

Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren
Studie CV185325 war eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung von Apixaban zur Behandlung von VTE bei pädiatrischen Patienten. Diese deskriptive Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit schloss 217 pädiatrische Patienten ein, die eine Antikoagulationstherapie zur Behandlung von VTE und zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE benötigten, und zwar in folgenden Altersgruppen: 137 Patienten in Altersgruppe 1 (12 bis < 18 Jahre), 44 Patienten in Altersgruppe 2 (2 bis < 12 Jahre), 32 Patienten in Altersgruppe 3 (28 Tage bis < 2 Jahre) und 4 Patienten in Altersgruppe 4 (Geburt bis < 28 Tage). Die VTE zu Studienbeginn wurden mittels bildgebender Verfahren bestätigt und unabhängig beurteilt. Vor der Randomisierung wurden die Patienten für eine Dauer von bis zu 14 Tagen mit einer SOC-Antikoagulation behandelt (die mittlere (SD) Dauer der Behandlung mit der SOC-Antikoagulation vor Beginn der Anwendung der Studienmedikation betrug 4,8 (2,5) Tage, und bei 92,3 % der Patienten begann die Anwendung der Studienmedikation nach ≤ 7 Tagen). Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, um eine altersangemessene Formulierung von Apixaban (Anpassung der Dosen nach Gewicht, sodass das Äquivalent einer Aufsättigungsdosis von 10 mg zweimal täglich für 7 Tage gefolgt von 5 mg zweimal täglich bei Erwachsenen erreicht wurde) oder SOC zu erhalten. Für Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren umfasste die SOC niedermolekulare Heparine (NMH), unfraktionierte Heparine (UFH) oder Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Für Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 2 Jahren war die SOC auf Heparine (UFH oder NMH) begrenzt. Die Hauptbehandlungsphase dauerte für Patienten im Alter von < 2 Jahren 42 bis 84 Tage und für Patienten im Alter von > 2 Jahren 84 Tage. Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren, die nach Randomisierung Apixaban erhielten, hatten die Option, die Apixaban-Behandlung in der Verlängerungsphase über 6 bis 12 weitere Wochen zu erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Kombination aller mittels bildgebender Verfahren bestätigten und beurteilten symptomatischen und asymptomatischen rezidivierenden VTE und

VTE-bedingten Todesfälle. Bei keinem Patienten in irgendeiner Behandlungsgruppe trat ein VTE-bedingter Todesfall auf. Insgesamt 4 (2,8 %) Patienten in der Apixaban-Gruppe und 2 (2,8 %) Patienten in der SOC-Gruppe hatten mindestens 1 beurteiltes symptomatisches oder asymptomatisches Ereignis im Zusammenhang mit einer rezidivierenden VTE.

Die mediane Expositionsdauer bei 143 behandelten Patienten im Apixaban-Arm betrug 84,0 Tage. Bei 67 (46,9 %) Patienten dauerte die Exposition länger als 84 Tage. Der primäre Sicherheitsendpunkt, die Kombination aus schweren und CRNM-Blutungen, wurde bei 2 (1,4 %) Patienten unter Apixaban beobachtet, im Vergleich zu 1 (1,4 %) Patienten unter SOC, wobei das relative Risiko (RR) 0,99 betrug (95 %-KI 0,1; 10,8). In allen Fällen betraf dies eine CRNM-Blutung. Leichte Blutungen wurden bei 51 (35,7 %) Patienten in der Apixaban-Gruppe und 21 (29,6 %) Patienten in der SOC-Gruppe berichtet, wobei das RR 1,19 betrug (95 %-KI 0,8; 1,8).

Schwere Blutungen waren definiert als Blutungen, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllen: (i) tödliche Blutungen; (ii) klinisch offensichtliche Blutungen im Zusammenhang mit einer Abnahme des Hämoglobin-Werts von mindestens 20 g/l (2 g/dl) innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden; (iii) Blutungen, die retroperitoneal, pulmonal oder intrakraniell sind oder anderweitig das zentrale Nervensystem betreffen; und (iv) Blutungen, die einen chirurgischen Eingriff in einem Operationssaal (einschließlich interventioneller Radiologie) erfordern.

CRNM-Blutungen waren definiert als Blutungen, die eines oder beide der folgenden Kriterien erfüllen: (i) offensichtliche Blutungen, zu deren Behandlung ein Blutprodukt verabreicht wird und die nicht direkt auf die Grunderkrankung des Patienten zurückzuführen sind und (ii) Blutungen, die zur Wiederherstellung der Hämostase eine medizinische Intervention oder einen chirurgischen Eingriff erfordern, die/der nicht in einem Operationssaal erfolgt.

Leichte Blutungen waren definiert als jedes offensichtliche oder makroskopische Anzeichen für eine Blutung, die die vorstehenden Kriterien für schwere Blutungen oder klinisch relevante, nicht schwere Blutungen nicht erfüllt. Menstruationsblutungen wurden als leichte Blutungsereignisse und nicht als klinisch relevante nicht schwere Blutungsereignisse eingestuft.

Bei den 53 Patienten, die in die Verlängerungsphase eintraten und mit Apixaban behandelt wurden, wurden keine Ereignisse im Zusammenhang mit symptomatischen und asymptomatischen rezidivierenden VTE bzw. keine VTE-bedingten Todesfälle berichtet. Bei keinem Patienten in der Verlängerungsphase trat ein beurteiltes Ereignis im Zusammenhang mit einer schweren oder einer CRNM-Blutung auf. Bei acht (8/53; 15,1 %) Patienten in der Verlängerungsphase traten leichte Blutungsereignisse auf.

Es gab 3 Todesfälle in der Apixaban-Gruppe und 1 Todesfall in der SOC-Gruppe; alle diese Fälle wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Behandlung im Zusammenhang stehend bewertet. Keiner dieser Todesfälle war gemäß der Beurteilung durch das unabhängige Ereignis-Beurteilungskomitee auf eine VTE oder ein Blutungsereignis zurückzuführen.

Die Sicherheitsdatenbank für Apixaban bei pädiatrischen Patienten basiert auf der Studie CV185325 zur Behandlung von VTE und zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE, ergänzt durch die PREVAPIX-ALL-Studie und die SAXOPHONE-Studie zur Primärprophylaxe von VTE sowie durch die Einzeldosis-Studie CV185118. Sie umfasst 970 pädiatrische Patienten, von denen 568 Apixaban erhielten.

Es liegt kein zugelassenes Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche für die Primärprophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) vor.

Prophylaxe von VTE bei pädiatrischen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie oder lymphoblastischem Lymphom (ALL, LL)

In der PREVAPIX-ALL-Studie wurden insgesamt 512 Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren mit neu diagnostizierter ALL oder neu diagnostiziertem LL, die sich einer Induktionschemotherapie, einschließlich Asparaginase über ein zentralvenöses Verweilsystem, unterzogen, 1:1 unverblindet zur

Thromboseprophylaxe mit Apixaban oder zur Standardbehandlung (ohne systemische Antikoagulation) randomisiert. Apixaban wurde gemäß einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis verabreicht, womit Expositionen erreicht werden sollten, die mit denjenigen von Erwachsenen vergleichbar waren, die 2,5 mg zweimal täglich erhalten hatten (siehe Tabelle 3). Apixaban wurde als 2,5 mg Tablette, 0,5 mg Tablette oder als Lösung zum Einnehmen mit 0,4 mg/ml bereitgestellt. Die mediane Expositionsdauer im Apixaban-Arm betrug 25 Tage.

Tabelle 3: Apixaban-Dosierung in der PREVAPIX-ALL-Studie

Gewichtsspanne	Dosisschema
6 bis < 10,5 kg	0,5 mg, 2 x täglich
10,5 bis < 18 kg	1 mg, 2 x täglich
18 bis < 25 kg	1,5 mg, 2 x täglich
25 bis < 35 kg	2 mg, 2 x täglich
≥ 35 kg	2,5 mg, 2 x täglich

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus bestätigter symptomatischer und asymptomatischer nicht tödlich verlaufender tiefer Venenthrombose, Lungenembolie, zerebraler Sinusvenenthrombose und durch venöse Thromboembolie bedingtem Tod. Die Inzidenz des primären Wirksamkeitsendpunktes lag im Apixaban-Arm bei 31 (12,1 %) gegenüber 45 (17,6 %) im Arm mit der Standardbehandlung. Bezogen auf die Reduktion des relativen Risikos wurde keine Signifikanz erreicht.

Die Sicherheitsendpunkte wurden gemäß den ISTH-Kriterien beurteilt. Eine schwere Blutung als primärer Sicherheitsendpunkt trat bei 0,8 % der Patienten in jedem Behandlungsarm auf. Eine CRNM-Blutung trat bei 11 Patienten (4,3 %) im Apixaban-Arm und bei 3 Patienten (1,2 %) im Arm mit der Standardbehandlung auf. Das häufigste CRNM-Blutungsereignis, das zu dem Unterschied zwischen den Behandlungen beitrug, war Epistaxis leichter bis mäßiger Intensität. Leichte Blutungsereignisse traten bei 37 Patienten im Apixaban-Arm (14,5 %) und bei 20 Patienten (7,8 %) im Arm mit der Standardbehandlung auf.

Prophylaxe von Thromboembolien (TE) bei pädiatrischen Patienten mit angeborener oder erworbener Herzerkrankung

SAXOPHONE war eine randomisierte (2:1), offene, multizentrische Vergleichsstudie mit Patienten im Alter von 28 Tagen bis < 18 Jahren mit angeborener oder erworbener Herzerkrankung, bei denen eine Antikoagulation erforderlich war. Die Patienten erhielten entweder Apixaban oder die als Standardbehandlung vorgesehene Thromboseprophylaxe mit einem Vitamin-K-Antagonisten oder niedermolekularem Heparin. Apixaban wurde gemäß einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis verabreicht, womit Expositionen erreicht werden sollten, die mit denjenigen von Erwachsenen vergleichbar waren, die eine Dosis von 5 mg zweimal täglich erhalten hatten (siehe Tabelle 4). Apixaban wurde als 5 mg Tablette, 0,5 mg Tablette oder als Lösung zum Einnehmen mit 0,4 mg/ml bereitgestellt. Die mittlere Expositionsdauer im Apixaban-Arm betrug 331 Tage.

Tabelle 4: Apixaban-Dosierung in der SAXOPHONE-Studie

Gewichtsspanne	Dosisschema
6 bis < 9 kg	1 mg, 2 x täglich
9 bis < 12 kg	1,5 mg, 2 x täglich
12 bis < 18 kg	2 mg, 2 x täglich
18 bis < 25 kg	3 mg, 2 x täglich
25 bis < 35 kg	4 mg, 2 x täglich
≥ 35 kg	5 mg, 2 x täglich

Der primäre Sicherheitsendpunkt, ein kombinierter Endpunkt aus bestätigter, nach ISTH definierter schwerer Blutung und CRNM-Blutung, trat bei 1 (0,8 %) der 126 Patienten im Apixaban-Arm und bei

3 (4,8 %) der 62 Patienten im Arm mit der Standardbehandlung auf. Die sekundären Sicherheitsendpunkte bestätigte schwere Blutung, CRNM-Blutung und alle sonstigen Blutungsereignisse traten mit ähnlicher Inzidenz in den beiden Behandlungsarmen auf. Der sekundäre Sicherheitsendpunkt Absetzen des Medikaments aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, einer Unverträglichkeit oder einer Blutung wurde bei 7 (5,6 %) Patienten im Apixaban-Arm und bei 1 (1,6 %) Patient im Arm mit der Standardbehandlung berichtet. In beiden Behandlungsarmen kam es bei keinem Patienten zu einem thromboembolischen Ereignis. In keinem der Behandlungsarme traten Todesfälle auf.

Diese Studie wies aufgrund der erwarteten niedrigen Inzidenz von TE und Blutungsereignissen in dieser Population ein prospektives Studiendesign für die deskriptive Wirksamkeit und Sicherheit auf. Aufgrund der beobachteten niedrigen Inzidenz von TE in dieser Studie konnte keine endgültige Risiko-Nutzen-Bewertung vorgenommen werden.

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 der Behandlung venöser Thromboembolien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Apixaban wird rasch resorbiert, und die maximale Konzentration (C_{max}) wird bei pädiatrischen Patienten etwa 2 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis erreicht.

Bei Erwachsenen beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Apixaban 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 Nahrungsmitteln 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 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

Bei Erwachsenen beträgt die Plasmaproteinbindung etwa 87 %. Das Verteilungsvolumen (Vss) liegt bei etwa 21 Liter.

Für Kinder und Jugendliche liegen keine spezifischen Daten zur Plasmaproteinbindung von Apixaban vor.

Biotransformation und Elimination

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

Bei Erwachsenen beträgt die Gesamt-Clearance von Apixaban etwa 3,3 l/h und die Halbwertzeit rund 12 Stunden. Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die apparente Gesamt-Clearance von Apixaban etwa 3,0 l/h.

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).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren ist eine schwere Nierenfunktionsstörung definiert als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von weniger als 30 ml/min/1,73 m^2 Körperoberfläche (KOF). Für die Studie CV185325 sind für Patienten im Alter von unter 2 Jahren die Schwellenwerte, die eine schwere Nierenfunktionsstörung nach Geschlecht und postnatalem Alter definieren, in Tabelle 5 unten zusammengefasst; jeder dieser Schwellenwerte entspricht einer eGRF < 30 ml/min/1,73 m^2 KOF bei Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren.

Tabelle 5: eGFR-Schwellenwerte für die Teilnahme an Studie CV185325

Postnatales Alter (Geschlecht)	GFR-Referenzbereich (ml/min/1,73 m^2)	eGFR-Schwellenwert für die Teilnahme*
1 Woche (männlich und weiblich)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 Wochen (männlich und weiblich)	66 ± 25	≥ 12
> 8 Wochen bis < 2 Jahre (männlich und weiblich)	96 ± 22	≥ 22
2 – 12 Jahre (männlich und weiblich)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 Jahre (männlich)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 Jahre (weiblich)	126 ± 22	≥ 30

* Schwellenwert für die Teilnahme an der Studie CV185325, wobei die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) anhand der aktualisierten Schwartz-Bedside-Formel (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009) berechnet wurde. Dieser Per-Protokoll-Schwellenwert entsprach der eGFR, unter der ein prospektiver Patient als eine „unzureichende Nierenfunktion aufweisend“ galt, was eine Teilnahme an der Studie CV185325 ausschloss. Jeder Schwellenwert war definiert als eine eGFR < 30 % von 1 Standardabweichung (SD) unter dem GFR-Referenzbereich für Alter und Geschlecht. Die Schwellenwerte für Patienten im Alter von < 2 Jahren entsprechen einer eGFR< 30 ml/min/1,73 m^2, der konventionellen Definition von schwerer Nierenfunktionsstörung bei Patienten im Alter von > 2 Jahren.

Es nahmen keine pädiatrischen Patienten mit glomerulären Filtrationsraten ≤ 55 ml/min/1,73 m^2 an der Studie CV185325 teil, wenngleich Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 KOF) für eine Teilnahme infrage kamen. Basierend auf Daten zu Erwachsenen und aufgrund der begrenzten Datenmenge bei allen mit Apixaban behandelten

pädiatrischen Patienten ist bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Apixaban wird bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Erwachsenen hatte eine Nierenfunktionsstörung 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-Faktor Xa-Aktivität.

Bei erwachsenen Patienten 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

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

In einer Studie an Erwachsenen 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

Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

Bei Erwachsenen war die Apixaban-Exposition bei Frauen um etwa 18 % höher als bei Männern.

Ethnische Zugehörigkeit

Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften im Zusammenhang mit der ethnischen Zugehörigkeit wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

Körpergewicht

Die Verabreichung von Apixaban an pädiatrische Patienten basiert auf einem nach Körpergewicht gestaffelten Behandlungsschema mit fester Dosis.

Bei Erwachsenen war im Vergleich zur Apixaban-Exposition bei Personen mit einem Körpergewicht von 65 bis 85 kg 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

Bei Erwachsenen wurde die pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Beziehung zwischen den Apixaban-Plasmakonzentrationen und verschiedenen PD-Endpunkten (Anti-Faktor Xa-Aktivität [AXA], INR, PT, aPTT) über einen breiten Dosisbereich (0,5 - 50 mg) untersucht. Gleichermaßen deuten die Ergebnisse einer Untersuchung der PK/PD bei pädiatrischen Patienten auf eine lineare Beziehung zwischen der Apixaban-Konzentration und der AXA hin. Dies steht im Einklang mit der zuvor dokumentierten Beziehung bei Erwachsenen.

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.

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

Granulatkern

Lactose
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Natriumdodecylsulfat (E487)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem Mischen mit Wasser, Babynahrung oder Apfelsaft muss die flüssige Mischung innerhalb von 2 Stunden angewendet werden.

Die Mischung mit Apfelmus muss unverzüglich eingenommen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherter Aluminiumfolienbeutel mit 1 x 0,5 mg überzogenem Granulat.
Kindergesicherter Aluminiumfolienbeutel mit 3 x 0,5 mg überzogenem Granulat.
Kindergesicherter Aluminiumfolienbeutel mit 4 x 0,5 mg überzogenem Granulat.

Jeder Karton enthält 28 Beutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Ausführliche Anweisungen zur Zubereitung und Verabreichung der Dosis sind der Gebrauchsanweisung zu entnehmen.

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/1/11/691/017
EU/1/11/691/018
EU/1/11/691/019

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Mai 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italien

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Deutschland

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Eliquis in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Fachkreise, die Eliquis verschreiben, alle Patienten und/oder alle Betreuungspersonen von pädiatrischen Patienten, die Eliquis erhalten, Zugang zum Patientenausweis haben (der in jeder Arzneimittelpackung enthalten ist).

Wichtigste Elemente des Patientenausweises:
- Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist
- Die Bedeutung der Compliance
- Die Notwendigkeit, den Patientenausweis zu jeder Zeit bei sich zu tragen
- Die Notwendigkeit, vor jeglicher Operation oder invasivem Eingriff den behandelnden Arzt auf die Einnahme von Eliquis hinzuweisen

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 2,5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten
Apixaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Apixaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Natrium. Für weitere Information siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

10 Filmtabletten
20 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
60 x 1 Filmtabletten
100 x 1 Filmtabletten
168 Filmtabletten
200 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. 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
EU/1/11/691/020

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Eliquis 2,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG 2,5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eliquis 2,5 mg Tabletten
Apixaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG 2,5 mg (Symbol)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eliquis 2,5 mg Tabletten
Apixaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Sonne als Symbol
Mond als Symbol

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eliquis 5 mg Filmtabletten
Apixaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 5 mg Apixaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Natrium. Für weitere Information siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

14 Filmtabletten
20 Filmtabletten
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
100 x 1 Filmtabletten
168 Filmtabletten
200 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Eliquis 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG 5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eliquis 5 mg Tabletten
Apixaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON & FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eliquis 0,15 mg Granulat in Kapseln zum Öffnen
Apixaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel zum Öffnen enthält 0,15 mg Apixaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Saccharose. Für weitere Information siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat in Kapseln zum Öffnen
28 Kapseln zum Öffnen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage und Gebrauchsanweisung beachten.
Kapsel zum Öffnen nicht schlucken. Öffnen und Inhalt mit Flüssigkeit mischen.
Zum Einnehmen nach Rekonstitution

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/691/016 (28 Kapseln zum Öffnen mit Granulat)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Umkarton: Eliquis 0,15 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eliquis 0,5 mg überzogenes Granulat im Beutel
Apixaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 0,5-mg-Beutel enthält 1 x 0,5 mg überzogenes Apixaban-Granulat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Natrium. Für weitere Information siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Überzogenes Granulat im Beutel
28 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage und Gebrauchsanweisung beachten.
Zum Einnehmen nach Rekonstitution

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/691/017 (28 Beutel, jeder Beutel enthält 1 überzogenes Granulat)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Eliquis 0,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Eliquis 0,5 mg überzogenes Granulat
Apixaban
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

3. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BMS/Pfizer EEIG

4. VERFALLDATUM

EXP

5. CHARGENBEZEICHNUNG

LOT

6. WEITERE ANGABEN

1 Granulat (0,5 mg)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eliquis 1,5 mg überzogenes Granulat im Beutel
Apixaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 1,5-mg-Beutel enthält 3 x 0,5 mg überzogenes Apixaban-Granulat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Natrium. Für weitere Information siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Überzogenes Granulat im Beutel
28 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage und Gebrauchsanweisung beachten.
Zum Einnehmen nach Rekonstitution

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/691/018 (28 Beutel, jeder Beutel enthält 3 überzogene Granulate)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Eliquis 1,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Eliquis 1,5 mg überzogenes Granulat
Apixaban
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

3. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BMS/Pfizer EEIG

4. VERFALLDATUM

EXP

5. CHARGENBEZEICHNUNG

LOT

6. WEITERE ANGABEN

3 Granulate (1,5 mg)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eliquis 2 mg überzogenes Granulat im Beutel
Apixaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 2,0-mg-Beutel enthält 4 x 0,5 mg überzogenes Apixaban-Granulat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Natrium. Für weitere Information siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Überzogenes Granulat im Beutel
28 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage und Gebrauchsanweisung beachten.
Zum Einnehmen nach Rekonstitution

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/691/019 (28 Beutel, jeder Beutel enthält 4 überzogene Granulate)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Eliquis 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Eliquis 2 mg überzogenes Granulat
Apixaban
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

3. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BMS/Pfizer EEIG

4. VERFALLDATUM

EXP

5. CHARGENBEZEICHNUNG

LOT

6. WEITERE ANGABEN

4 Granulate (2 mg)

PATIENTENPASS

Eliquis (Apixaban)

Patientenausweis

Sie/das Kind/die Betreuungsperson sollte(n) diesen Ausweis ständig bei sich tragen

Zeigen Sie diesen Ausweis dem Apotheker, dem Zahnarzt und allen Ärzten, bevor eine Behandlung erfolgt.

Ich werde mit dem Antikoagulans Eliquis (Apixaban) behandelt, um der Entstehung von Blutgerinnseln vorzubeugen.

Bitte füllen Sie diesen Abschnitt aus oder bitten Sie den Arzt darum
Name:
Geburtsdatum:
Indikation:
Gewicht:
Dosierung: ..... mg 2 x täglich
Name des Arztes:
Telefonnummer des Arztes:

Information für Patienten/Betreuungspersonen
- Nehmen/Verabreichen Sie Eliquis regelmäßig nach den Anweisungen Ihres Arztes (ein). Wenn Sie eine morgendliche Einnahme vergessen haben, nehmen/verabreichen Sie die Tablette, sobald Sie es bemerken; die Einnahme/Verabreichung kann zusammen mit der Abenddosis erfolgen. Eine vergessene Abenddosis darf nur am selben Abend eingenommen/verabreicht werden. Nehmen/Verabreichen Sie am nächsten Morgen nicht zwei Dosen (ein); setzen Sie stattdessen die Einnahme/Verabreichung wie gewohnt zweimal täglich wie empfohlen am nächsten Tag fort.
- Brechen Sie die Behandlung mit Eliquis nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt ab, da bei Ihnen/dem Patienten das Risiko eines Schlaganfalls/Blutgerinnsels oder anderer Komplikationen besteht.
- Eliquis hilft, das Blut zu verdünnen. Dies kann jedoch das Risiko für Blutungen erhöhen.
- Anzeichen und Symptome von Blutungen können Blutergüsse oder Einblutungen unter der Haut, Teerstuhl, Blut im Urin, Nasenbluten, Schwindel, Müdigkeit, Blässe, Schwäche, plötzliche starke Kopfschmerzen, Abhusten von Blut oder blutiges Erbrechen sein.
- **Suchen Sie umgehend einen Arzt auf**, falls bei Ihnen eine Blutung nicht selbständig aufhört.
- Falls bei Ihnen/dem Patienten eine Operation oder ein invasiver Eingriff notwendig sein sollte, informieren Sie vor der Operation den behandelnden Arzt, dass Sie/der Patient Eliquis einnehmen/einnimmt.

{Monat Jahr}

Information für Arzt und Apotheker
- Eliquis (Apixaban) ist ein orales Antikoagulans, das durch die direkte, selektive Hemmung des Blutgerinnungsfaktors Xa wirkt.
- Eliquis kann das Risiko für Blutungen erhöhen. Im Falle einer schweren Blutung ist die Behandlung mit Eliquis unverzüglich abzubrechen.
- Die Behandlung mit Eliquis erfordert keine Routineüberwachung der Exposition. Ein kalibrierter quantitativer anti-Faktor Xa Test kann in Ausnahmesituationen, z.B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen, nützlich sein (Prothrombinzeit (PT), International

Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) Gerinnungstests sind nicht empfohlen) - siehe Fachinformation.
Ein Arzneimittel zur Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität von Apixaban steht zur Verfügung; seine Sicherheit und Wirksamkeit wurde jedoch bei pädiatrischen Patienten nicht erwiesen (siehe Fachinformation zu Andexanet alfa).

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten
Apixaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Eliquis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Eliquis beachten?
3. Wie ist Eliquis einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eliquis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Eliquis und wofür wird es angewendet?

Eliquis enthält den Wirkstoff Apixaban und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die man als Antikoagulanzien bezeichnet. Dieses Arzneimittel hilft der Entstehung von Blutgerinnseln vorzubeugen, indem es Faktor Xa, einen wichtigen Bestandteil des Blutgerinnungssystems, hemmt.

Eliquis wird bei Erwachsenen eingesetzt:
- um die Bildung von Blutgerinnseln (tiefe Venenthrombose [TVT]) nach einer Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatzoperation zu verhindern. Nach einer derartigen Operation an Hüfte oder Knie haben Sie möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Blutgerinnsel in Ihren Beinvenen zu entwickeln. Dies kann zu einem schmerzhaften oder schmerzlosen Anschwellen der Beine führen. Wenn ein Blutgerinnsel aus Ihrem Bein in Ihre Lunge gelangt, kann es den Blutfluss blockieren und Luftnot mit oder ohne Schmerzen in der Brust verursachen. Eine solche Erkrankung (Lungenembolie) kann lebensbedrohlich sein und erfordert sofortige ärztliche Behandlung.

- um die Bildung von Blutgerinnseln im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) und mindestens einem weiteren Risikofaktor zu verhindern. Blutgerinnsel können sich lösen, zum Gehirn wandern und dort einen Schlaganfall verursachen oder zu anderen Organen wandern und dort den normalen Blutzufluss behindern (dies wird auch systemische Embolie genannt). Ein Schlaganfall kann lebensbedrohlich sein und erfordert sofortige ärztliche Behandlung.

- zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge (Lungenembolie) sowie um die erneute Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Beine und/oder Lunge zu verhindern.

Eliquis wird bei Kindern im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren zur Behandlung von Blutgerinnseln und zur Vorbeugung eines Wiederauftretens von Blutgerinnseln in den Venen oder in den Blutgefäßen der Lunge angewendet.

Siehe Abschnitt 3 für die gemäß dem Körpergewicht empfohlene Dosis.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Eliquis beachten?

Eliquis darf nicht eingenommen werden, wenn
- **Sie allergisch** gegen Apixaban oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- Sie **übermäßig bluten;**
- Sie an einer **Erkrankung eines Körperorgans** leiden, die das Risiko einer schweren Blutung erhöht (z.B. ein **bestehendes oder kürzlich abgeheiltes Geschwür** in Ihrem Magen-Darm-Trakt oder eine **kürzlich aufgetretene Blutung im Gehirn**);
- Sie eine **Lebererkrankung** haben, die mit einer verstärkten Blutungsneigung einhergeht (hepatische Koagulopathie);
- Sie ein **Arzneimittel zum Schutz vor Blutgerinnseln einnehmen** (z.B. Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran oder Heparin) außer bei einer Umstellung der gerinnungshemmenden Behandlung, wenn bei Ihnen ein venöser oder arterieller Zugang vorliegt, dessen Durchgängigkeit mit Heparin erhalten wird oder wenn ein Schlauch in Ihr Blutgefäß eingeführt wird (Katheterablation), um einen unregelmäßigen Herzschlag (Arrhythmie) zu behandeln.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn einer dieser Faktoren bei Ihnen zutrifft:
- erhöhtes **Blutungsrisiko** z.B.:
  - durch eine **Blutgerinnungsstörung**, einschließlich Erkrankungen, die eine verminderte Funktionsfähigkeit der Blutplättchen verursachen;
  - durch **sehr stark erhöhten Blutdruck,** der durch medizinische Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann;
  - wenn Sie älter als 75 Jahre sind;
  - wenn Sie 60 kg oder weniger wiegen;
- wenn Sie an **einer schweren Nierenerkrankung leiden oder dialysiert werden;**
- **Leberprobleme oder Leberprobleme in der Vergangenheit;**
  - Bei Patienten mit Anzeichen einer veränderten Leberfunktion wird dieses Arzneimittel nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden.
- **wenn Sie einen Plastikschlauch (Katheter) oder eine Injektion in Ihre Wirbelsäule** (zur Anästhesie oder Schmerzminderung) hatten, wird Sie Ihr Arzt anweisen, dieses Arzneimittel 5 Stunden nach der Entfernung des Katheters oder später einzunehmen;
- wenn Sie eine **künstliche Herzklappe** haben;
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus Ihren Lungen zu entfernen.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Eliquis ist erforderlich:
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leiden, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss.

Wenn Sie sich einer Operation oder einem Eingriff, der Blutungen verursachen kann, unterziehen müssen, wird Ihr Arzt Sie möglicherweise auffordern, Eliquis vorübergehend abzusetzen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob ein Eingriff Blutungen verursachen kann.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von unter 35 kg nicht empfohlen.

Einnahme von Eliquis zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Einige Arzneimittel können die Wirksamkeit von Eliquis verstärken und einige können seine Wirksamkeit vermindern. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Eliquis behandelt werden sollen, wenn Sie solche Arzneimittel einnehmen, und wie eng Sie überwacht werden müssen.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkungen von Eliquis verstärken und die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Blutung erhöhen:
- bestimmte **Arzneimittel gegen Pilzinfektionen** (z.B. Ketoconazol);
- bestimmte **gegen Viren wirksame Arzneimittel gegen HIV/AIDS** (z.B. Ritonavir);
- andere **Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung** (z.B. Enoxaparin, etc.);
- **entzündungshemmende** oder **schmerzlindernde Arzneimittel** (z.B. Acetylsalicylsäure oder Naproxen). Sie haben ein besonders erhöhtes Blutungsrisiko, wenn Sie über 75 Jahre alt sind und Acetylsalicylsäure einnehmen;
- **Arzneimittel gegen hohen Blutdruck und Herzprobleme** (z.B. Diltiazem);
- **Antidepressiva**, die als **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** oder **Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer** bezeichnet werden.

Die folgenden Arzneimittel könnten die Wirkung von Eliquis (der Bildung von Blutgerinnseln vorzubeugen) vermindern:
- **Arzneimittel gegen Epilepsie oder Krampfanfälle** (z.B. Phenytoin);
- **Johanniskraut** (ein pflanzliches Mittel gegen Depression);
- **Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose** oder **anderen Infektionen** (z.B. Rifampicin).

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Die Auswirkungen von Eliquis auf eine Schwangerschaft und das ungeborene Kind sind nicht bekannt. Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen. **Informieren Sie Ihren Arzt sofort**, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden.

Es ist nicht bekannt, ob Eliquis in die Muttermilch übertritt. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel während der Stillzeit einnehmen. Ihr Arzt oder Apotheker wird Sie beraten, ob Sie abstillen oder die Behandlung mit diesem Arzneimittel absetzen/nicht beginnen sollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Für Eliquis wurde keine Beeinträchtigung Ihrer Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nachgewiesen.

Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium
Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

3. Wie ist Eliquis einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosis
Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser. Eliquis kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.
Versuchen Sie, die Tabletten immer zur gleichen Tageszeit einzunehmen, um den bestmöglichen Therapieerfolg zu erzielen.

Falls Sie Schwierigkeiten mit dem Schlucken der ganzen Tablette haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über alternative Wege Eliquis einzunehmen. Die Tablette kann zerstoßen werden und kurz vor der Einnahme in Wasser, 5 % Glucose in Wasser oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus vermischt werden.

Anleitung für das Zerstoßen:
- Zerstoßen Sie die Tabletten mit einem Pistill und Mörser.
- Überführen Sie das gesamte Pulver vorsichtig in ein geeignetes Behältnis und mischen Sie das Pulver mit z.B. 30 ml (2 Esslöffel) Wasser oder einer der anderen oben genannten Flüssigkeiten, um eine Mischung herzustellen.
- Schlucken Sie das Gemisch.
- Spülen Sie danach das Pistill und den Mörser, welche Sie zum Zerstoßen der Tablette verwendet haben, und das Behältnis mit ein wenig Wasser oder einer der anderen Flüssigkeiten (z.B. mit 30 ml) ab und trinken die aufgefangene Flüssigkeit.

Falls notwendig, kann Ihnen der Arzt auch die zerstoßene Eliquis Tablette in 60 ml Wasser oder 5 % Glucose in Wasser lösen und über eine Magensonde geben.

Nehmen Sie Eliquis wie folgt ein:

Zur Verhinderung der Blutgerinnselbildung nach einer Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatzoperation.
Die empfohlene Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Eliquis 2,5 mg, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.
Sie sollten die erste Tablette 12 bis 24 Stunden nach Ihrer Operation einnehmen.

Nach einer größeren **Hüftoperation** werden Sie die Tabletten üblicherweise für 32 bis 38 Tage einnehmen.
Nach einer größeren **Knieoperation** werden Sie die Tabletten üblicherweise für 10 bis 14 Tage einnehmen.

Zur Verhinderung der Blutgerinnselbildung im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen und mindestens einem weiteren Risikofaktor.
Die empfohlene Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Eliquis **5 mg**.

Die empfohlene Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Eliquis **2,5 mg**, wenn:
- Sie eine **schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion** haben;
- **mindestens zwei der folgenden Kriterien auf Sie zutreffen:**
  - Ihre Blutwerte deuten auf eine verminderte Nierenfunktion hin (Wert für Serumkreatinin ist 1,5 mg/dl [133 Mikromol/l] oder höher);
  - Sie sind mindestens 80 Jahre alt;
  - Ihr Körpergewicht beträgt 60 kg oder weniger.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends. Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge
Die empfohlene Dosis beträgt **zwei Tabletten** Eliquis **5 mg** 2 x täglich für die ersten 7 Tage, z.B. zwei Tabletten morgens und zwei Tabletten abends.

Nach 7 Tagen beträgt die empfohlene Dosis **eine Tablette** Eliquis **5 mg** 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.

Zur Verhinderung einer erneuten Bildung von Blutgerinnseln nach einer Behandlung von 6 Monaten
Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette Eliquis **2,5 mg** 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.
Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Zur Behandlung von Blutgerinnseln und zur Vorbeugung eines Wiederauftretens von Blutgerinnseln in den Venen oder in den Blutgefäßen der Lunge.

Dieses Arzneimittel sollte immer genau nach Anweisung Ihres Arztes bzw. dem Arzt des Kindes oder dem Apotheker eingenommen bzw. verabreicht werden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt bzw. dem Arzt des Kindes oder einem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Versuchen Sie, die Tabletten immer zur gleichen Tageszeit einzunehmen bzw. zu verabreichen, um den bestmöglichen Therapieerfolg zu erzielen.

Die Dosis von Eliquis hängt vom Körpergewicht ab und wird vom Arzt berechnet.
Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg beträgt **vier Tabletten** Eliquis **2,5 mg** 2 x täglich für die ersten 7 Tage, z.B. vier Tabletten morgens und vier Tabletten abends.
Nach 7 Tagen beträgt die empfohlene Dosis **zwei Tabletten** Eliquis **2,5 mg** 2 x täglich, z.B. zwei Tabletten morgens und zwei Tabletten abends.

Für Eltern oder Betreuungspersonen: Bitte beobachten Sie das Kind, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis eingenommen wird.

Es ist wichtig, geplante Arzttermine einzuhalten, da die Dosis möglicherweise angepasst werden muss, wenn sich das Gewicht ändert.

Wenn nötig, kann Ihr Arzt Ihre gerinnungshemmende Behandlung wie folgt umstellen:

- *Umstellung von Eliquis auf gerinnungshemmende Arzneimittel*

Beenden Sie die Einnahme von Eliquis. Beginnen Sie die Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Arzneimittel (z.B. Heparin) zu dem Zeitpunkt, an dem Sie die nächste Tablette eingenommen hätten.

- *Umstellung von einem gerinnungshemmenden Arzneimittel auf Eliquis*

Beenden Sie die Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Arzneimittel. Beginnen Sie mit der Einnahme von Eliquis zu dem Zeitpunkt, an dem Sie die nächste Dosis des gerinnungshemmenden Arzneimittels erhalten hätten. Dann fahren Sie wie normal fort.

- *Umstellung von gerinnungshemmenden Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin) auf Eliquis*

Beenden Sie die Einnahme des Vitamin-K-Antagonisten. Ihr Arzt muss Ihr Blut untersuchen und wird bestimmen, wann Sie mit der Eliquis-Behandlung beginnen können.

- *Umstellung von Eliquis auf eine gerinnungshemmende Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin)*

Wenn Ihnen Ihr Arzt sagt, dass Sie eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten beginnen sollen, müssen Sie Eliquis noch mindestens die ersten 2 Tage mit dem Vitamin-K-Antagonisten gemeinsam einnehmen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen und Ihnen sagen, wann Sie die Einnahme von Eliquis beenden sollen.

Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen
Wenn bei Ihnen ein anormaler Herzschlag mittels einer sogenannten Kardioversion wieder normalisiert werden muss, nehmen Sie dieses Arzneimittel genau zu den Zeitpunkten ein, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt werden, um der Bildung von Blutgerinnseln im Gehirn und in anderen Blutgefäßen Ihres Körpers vorzubeugen.

Wenn Sie eine größere Menge von Eliquis eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie mehr als die verschriebene Dosis dieses Arzneimittels eingenommen haben. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, auch wenn keine Tabletten mehr in der Packung sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Eliquis eingenommen haben als empfohlen, kann bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen. Wenn es zu einer Blutung kommt, kann unter Umständen eine Operation, die Gabe von Bluttransfusionen oder eine andere Behandlung, die die Anti-FXa-Aktivität aufhebt, erforderlich werden.

Wenn Sie die Einnahme von Eliquis vergessen haben
- Wenn Sie eine morgendliche Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die Tablette, sobald Sie es bemerken; die Einnahme kann zusammen mit der Abenddosis erfolgen.
- Eine vergessene Abenddosis darf nur am selben Abend eingenommen werden. Nehmen Sie nicht am nächsten Morgen zwei Dosen ein; setzen Sie stattdessen die Einnahme wie gewohnt zweimal täglich wie empfohlen am nächsten Tag fort.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen oder wenn Sie mehr als eine Dosis versäumt haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Eliquis abbrechen
Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da das Risiko ein Blutgerinnsel zu entwickeln erhöht sein könnte, wenn Sie die Behandlung vorzeitig abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Eliquis kann für drei unterschiedliche Krankheitsbilder eingesetzt werden. Die bekannten Nebenwirkungen und die Häufigkeit des Auftretens können sich je nach Krankheitsbild unterscheiden und sind weiter unten separat aufgeführt. Für diese Krankheitsbilder sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen dieses Arzneimittels Blutungen, welche auch möglicherweise lebensbedrohlich sein können und sofort medizinisch abgeklärt werden müssen.

<u>Die nachfolgenden Nebenwirkungen sind bekannt bei der Einnahme von Eliquis zur Vermeidung der Bildung von Blutgerinnseln nach einer Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatzoperation.</u>

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann;
- Blutungen einschließlich:
  - Blutergüsse und Schwellungen;
- Übelkeit (Unwohlsein).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut (was die Blutgerinnung beeinflussen kann);

- Blutungen:
  - kommen nach Ihrer Operation vor einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder der Injektionsstelle;
  - im Magen, Darm oder helles/rotes Blut im Stuhl;
  - Blut im Urin;
  - Nasenbluten;
  - aus der Vagina;
- niedriger Blutdruck mit möglichem Schwächegefühl und beschleunigtem Herzschlag;
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine gestörte Leberfunktion;
  - den Anstieg bestimmter Leberenzyme;
  - erhöhte Bilirubin-Werte, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, das zu einer Gelbfärbung der Haut und der Augen führen kann;
- Juckreiz.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können. **Informieren Sie sofort Ihren Arzt,** wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen.
- Blutungen:
  - in einen Muskel;
  - in den Augen;
  - aus dem Zahnfleisch und Blut im Speichel beim Husten;
  - aus dem Enddarm (Mastdarm);
- Haarverlust.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Blutungen:
  - im Gehirn oder in der Wirbelsäule;
  - in Lunge und Rachen;
  - im Mund;
  - in den Bauch oder den Raum hinter der Bauchhöhle;
  - von einer Hämorrhoide;
  - nachgewiesen in Tests, die Blut im Stuhl oder im Urin anzeigen;
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (zentrale dunkle Flecken, umgeben von einem helleren Bereich, mit einem dunklen Ring um den Rand) (*Erythema multiforme*);
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), die zu Hautausschlag oder spitzen, flachen, roten, runden Flecken unter der Hautoberfläche oder Blutergüssen führen kann.
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie).

Die nachfolgenden Nebenwirkungen sind bekannt bei der Einnahme von Eliquis zur Verhinderung der Blutgerinnselbildung im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen und mindestens einem weiteren Risikofaktor.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutungen einschließlich:
  - in den Augen;
  - im Magen oder Darm;
  - aus dem Enddarm (Mastdarm);
  - Blut im Urin;
  - Nasenbluten;
  - Zahnfleischbluten;
  - Blutergüsse und Schwellungen;
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann;

- niedriger Blutdruck mit möglichem Schwächegefühl und beschleunigtem Herzschlag;
- Übelkeit (Unwohlsein);
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
    - eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Blutungen:
    - im Gehirn oder in der Wirbelsäule;
    - im Mund oder Blut im Speichel beim Husten;
    - in den Bauch, oder aus der Vagina;
    - helles/rotes Blut im Stuhl;
    - Blutungen nach einer Operation einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder der Injektionsstelle;
    - von einer Hämorrhoide;
    - nachgewiesen in Tests, die Blut im Stuhl oder im Urin anzeigen;
- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut (was die Blutgerinnung beeinflussen kann);
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
    - eine gestörte Leberfunktion;
    - den Anstieg bestimmter Leberenzyme;
    - erhöhte Bilirubin-Werte, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, das zu einer Gelbfärbung der Haut und der Augen führen kann;
- Hautausschlag;
- Juckreiz;
- Haarverlust;
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können. **Informieren Sie sofort Ihren Arzt,** wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutungen:
    - in Lunge und Rachen;
    - in den Raum hinter der Bauchhöhle;
    - in einen Muskel.

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (zentrale dunkle Flecken, umgeben von einem helleren Bereich, mit einem dunklen Ring um den Rand) (*Erythema multiforme*).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), die zu Hautausschlag oder spitzen, flachen, roten, runden Flecken unter der Hautoberfläche oder Blutergüssen führen kann.
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie).

Die nachfolgenden Nebenwirkungen sind bekannt bei der Einnahme von Eliquis zur Behandlung oder Verhinderung der erneuten Bildung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine und den Blutgefäßen Ihrer Lunge

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutungen einschließlich:
  - Nasenbluten;
  - Zahnfleischbluten;
  - Blut im Urin;
  - Blutergüsse und Schwellungen;
  - Blutungen im Magen, im Darm, aus dem Enddarm (Mastdarm);
  - im Mund;
  - aus der Vagina;
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann;
- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut (was die Blutgerinnung beeinflussen kann);
- Übelkeit (Unwohlsein);
- Hautausschlag;
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) oder Alanin-Aminotransferase (ALT).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Niedriger Blutdruck, wodurch Sie sich schwach fühlen oder einen beschleunigten Herzschlag haben können
- Blutungen:
  - in den Augen;
  - im Mund oder Blut im Speichel beim Husten;
  - helles/rotes Blut im Stuhl;
  - nachgewiesen in Tests, die Blut im Stuhl oder im Urin anzeigen;
  - Blutungen nach einer Operation einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder der Injektionsstelle;
  - von einer Hämorrhoide;
  - in einen Muskel;
- Juckreiz;
- Haarverlust;
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können. **Informieren Sie sofort Ihren Arzt,** wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen.
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine gestörte Leberfunktion;
  - den Anstieg bestimmter Leberenzyme;
  - erhöhte Bilirubin-Werte, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, das zu einer Gelbfärbung der Haut und der Augen führen kann.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutungen:
  - im Gehirn oder in der Wirbelsäule;
  - in der Lunge.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Blutungen:
  - in den Bauch oder den Raum hinter der Bauchhöhle.
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (zentrale dunkle Flecken, umgeben von einem helleren Bereich, mit einem dunklen Ring um den Rand) (*Erythema multiforme*);
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), die zu Hautausschlag oder spitzen, flachen, roten, runden Flecken unter der Hautoberfläche oder Blutergüssen führen kann.
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie).

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Informieren Sie sofort den Arzt des Kindes, wenn Sie eines dieser Symptome feststellen:
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können. Diese Nebenwirkungen treten häufig auf (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen, die bei mit Eliquis behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden, ähnlicher Natur wie jene, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, und sie waren überwiegend leicht bis mittelschwer. Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen häufiger beobachtet wurden, waren Nasenbluten und abnormale vaginale Blutungen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutungen einschließlich:
  - aus der Vagina;
  - Nasenbluten;

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutungen einschließlich:
  - Zahnfleischbluten;
  - Blut im Urin;
  - Blutergüsse und Schwellungen;
  - aus dem Darm oder Rektum;
  - helles/rotes Blut im Stuhl;
  - Blutungen nach einer Operation einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder der Injektionsstelle;
- Haarverlust;
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann;
- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut des Kindes (was die Blutgerinnung beeinflussen kann);
- Übelkeit (Unwohlsein);
- Hautausschlag;
- Juckreiz;
- Niedriger Blutdruck, wodurch sich das Kind schwach fühlen oder einen beschleunigten Herzschlag haben kann;
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine gestörte Leberfunktion;
  - den Anstieg bestimmter Leberenzyme;
  - einen Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Blutungen:
  - in den Bauch oder den Raum hinter der Bauchhöhle;
  - im Magen;
  - in den Augen;
  - im Mund;
  - von einer Hämorrhoide;
  - im Mund oder Blut im Speichel beim Husten;
  - im Gehirn oder in der Wirbelsäule;
  - in der Lunge;
  - in einen Muskel;
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (zentrale dunkle Flecken, umgeben von einem helleren Bereich, mit einem dunklen Ring um den Rand) (*Erythema multiforme*);

- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), die zu Hautausschlag oder spitzen, flachen, roten, runden Flecken unter der Hautoberfläche oder Blutergüssen führen kann;
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT);
  - Blut im Stuhl oder im Urin, was in Tests nachgewiesen wird.
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie).

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Eliquis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach "verwendbar bis" und der Blisterpackung nach "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eliquis enthält
- Der Wirkstoff ist Apixaban. Jede Tablette enthält 2,5 mg Apixaban.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: **Lactose** (siehe Abschnitt 2 "Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium"), mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium (siehe Abschnitt 2 "Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium"), Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b);
  - Filmüberzug: **Lactose-Monohydrat** (siehe Abschnitt 2 "Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium"), Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172).

Wie Eliquis aussieht und Inhalt der Packung
Die Filmtabletten sind gelb, rund (Durchmesser 6 mm) und mit "893" auf der einen und mit "2½" auf der anderen Seite versehen.

- Sie sind in Blisterpackungen in Umkartons zu 10, 20, 56, 60, 168 und 200 Filmtabletten erhältlich.
- Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons zu 60x1 und 100x1 Filmtabletten zur Verwendung in Krankenhäusern sind ebenfalls erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Patientenausweis: Hinweise zur Benutzung
In der Eliquis-Packung ist neben der Packungsbeilage ein Patientenausweis enthalten oder Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise einen ähnlichen Ausweis geben.
Dieser Patientenausweis enthält wichtige Informationen für Sie und soll andere Ärzte darauf hinweisen, dass Sie Eliquis einnehmen. **Tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich.**

1. Nehmen Sie den Ausweis aus der Packung.
2. Trennen Sie den Ausweis in deutscher Sprache ab (dies wird durch die Perforation erleichtert)
3. Füllen Sie die folgenden Abschnitte aus oder bitten Sie Ihren Arzt darum:
   - Name:
   - Geburtsdatum:
   - Indikation:
   - Dosierung: ..... mg 2 x täglich
   - Name des Arztes:
   - Telefonnummer des Arztes:
4. Falten Sie die Karte und tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich

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

Hersteller
CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italien

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Deutschland

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: **+421-2-3355 5500**

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Eliquis 5 mg Filmtabletten
Apixaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Eliquis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Eliquis beachten?
3. Wie ist Eliquis einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eliquis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Eliquis und wofür wird es angewendet?

Eliquis enthält den Wirkstoff Apixaban und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die man als Antikoagulanzien bezeichnet. Dieses Arzneimittel hilft der Entstehung von Blutgerinnseln vorzubeugen, indem es Faktor Xa, einen wichtigen Bestandteil des Blutgerinnungssystems, hemmt.

Eliquis wird bei Erwachsenen eingesetzt:
- um die Bildung von Blutgerinnseln im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) und mindestens einem weiteren Risikofaktor zu verhindern. Blutgerinnsel können sich lösen, zum Gehirn wandern und dort einen Schlaganfall verursachen oder zu anderen Organen wandern und dort den normalen Blutzufluss behindern (dies wird auch systemische Embolie genannt). Ein Schlaganfall kann lebensbedrohlich sein und erfordert sofortige ärztliche Behandlung.
- zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge (Lungenembolie) sowie um die erneute Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Beine und/oder Lunge zu verhindern.

Eliquis wird bei Kindern im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren zur Behandlung von Blutgerinnseln und zur Vorbeugung eines Wiederauftretens von Blutgerinnseln in den Venen oder in den Blutgefäßen der Lunge angewendet.

Siehe Abschnitt 3 für die gemäß dem Körpergewicht empfohlene Dosis.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Eliquis beachten?

Eliquis darf nicht eingenommen werden, wenn
- **Sie allergisch** gegen Apixaban oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- Sie **übermäßig bluten;**

- Sie an einer **Erkrankung eines Körperorgans** leiden, die das Risiko einer schweren Blutung erhöht (z.B. ein **bestehendes oder kürzlich abgeheiltes Geschwür** in Ihrem Magen-Darm-Trakt oder eine **kürzlich aufgetretene Blutung im Gehirn**);
- Sie eine **Lebererkrankung** haben, die mit einer verstärkten Blutungsneigung einhergeht (hepatische Koagulopathie);
- Sie ein **Arzneimittel zum Schutz vor Blutgerinnseln einnehmen** (z.B. Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran oder Heparin) außer bei einer Umstellung der gerinnungshemmenden Behandlung, wenn bei Ihnen ein venöser oder arterieller Zugang vorliegt, dessen Durchgängigkeit mit Heparin erhalten wird oder wenn ein Schlauch in Ihr Blutgefäß eingeführt wird (Katheterablation), um einen unregelmäßigen Herzschlag (Arrhythmie) zu behandeln.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn einer dieser Faktoren bei Ihnen zutrifft:
- erhöhtes **Blutungsrisiko** z.B.:
  - durch eine **Blutgerinnungsstörung**, einschließlich Erkrankungen, die eine verminderte Funktionsfähigkeit der Blutplättchen verursachen;
  - durch **sehr stark erhöhten Blutdruck,** der durch medizinische Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann;
  - wenn Sie älter als 75 Jahre sind;
  - wenn Sie 60 kg oder weniger wiegen;
- wenn Sie an **einer schweren Nierenerkrankung leiden oder dialysiert werden;**
- **Leberprobleme oder Leberprobleme in der Vergangenheit;**
  - Bei Patienten mit Anzeichen einer veränderten Leberfunktion wird dieses Arzneimittel nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden.
- **wenn Sie einen Plastikschlauch (Katheter) oder eine Injektion in Ihre Wirbelsäule** (zur Anästhesie oder Schmerzminderung) hatten, wird Sie Ihr Arzt anweisen, dieses Arzneimittel 5 Stunden nach der Entfernung des Katheters oder später einzunehmen;
- wenn Sie eine **künstliche Herzklappe** haben;
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus Ihren Lungen zu entfernen.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Eliquis ist erforderlich:
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leiden, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss.

Wenn Sie sich einer Operation oder einem Eingriff, der Blutungen verursachen kann, unterziehen müssen, wird Ihr Arzt Sie möglicherweise auffordern, Eliquis vorübergehend abzusetzen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob ein Eingriff Blutungen verursachen kann.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von unter 35 kg nicht empfohlen.

Einnahme von Eliquis zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Einige Arzneimittel können die Wirksamkeit von Eliquis verstärken und einige können seine Wirksamkeit vermindern. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Eliquis behandelt werden sollen, wenn Sie solche Arzneimittel einnehmen, und wie eng Sie überwacht werden müssen.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkungen von Eliquis verstärken und die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Blutung erhöhen:
- bestimmte **Arzneimittel gegen Pilzinfektionen** (z.B. Ketoconazol);
- bestimmte **gegen Viren wirksame Arzneimittel gegen HIV/AIDS** (z.B. Ritonavir);
- andere **Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung** (z.B. Enoxaparin, etc.);
- **entzündungshemmende** oder **schmerzlindernde Arzneimittel** (z.B. Acetylsalicylsäure oder Naproxen). Sie haben ein besonders erhöhtes Blutungsrisiko, wenn Sie über 75 Jahre alt sind und Acetylsalicylsäure einnehmen;
- **Arzneimittel gegen hohen Blutdruck und Herzprobleme** (z.B. Diltiazem);
- **Antidepressiva**, die als **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** oder **Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer** bezeichnet werden.

Die folgenden Arzneimittel könnten die Wirkung von Eliquis (der Bildung von Blutgerinnseln vorzubeugen) vermindern:
- **Arzneimittel gegen Epilepsie oder Krampfanfälle** (z.B. Phenytoin);
- **Johanniskraut** (ein pflanzliches Mittel gegen Depression);
- **Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose** oder **anderen Infektionen** (z.B. Rifampicin).

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Die Auswirkungen von Eliquis auf eine Schwangerschaft und das ungeborene Kind sind nicht bekannt. Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen. **Informieren Sie Ihren Arzt sofort**, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden.

Es ist nicht bekannt, ob Eliquis in die Muttermilch übertritt. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel während der Stillzeit einnehmen. Ihr Arzt oder Apotheker wird Sie beraten, ob Sie abstillen oder die Behandlung mit diesem Arzneimittel absetzen/nicht beginnen sollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Für Eliquis wurde keine Beeinträchtigung Ihrer Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nachgewiesen.

Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium
Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

3. Wie ist Eliquis einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosis
Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser. Eliquis kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.
Versuchen Sie, die Tabletten immer zur gleichen Tageszeit einzunehmen, um den bestmöglichen Therapieerfolg zu erzielen.

Falls Sie Schwierigkeiten mit dem Schlucken der ganzen Tablette haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über alternative Wege Eliquis einzunehmen. Die Tablette kann zerstoßen werden und kurz vor der

Einnahme in Wasser, 5 % Glucose in Wasser oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus vermischt werden.

Anleitung für das Zerstoßen:
- Zerstoßen Sie die Tabletten mit einem Pistill und Mörser.
- Überführen Sie das gesamte Pulver vorsichtig in ein geeignetes Behältnis und mischen Sie das Pulver mit z.B. 30 ml (2 Esslöffel) Wasser oder einer der anderen oben genannten Flüssigkeiten, um eine Mischung herzustellen.
- Schlucken Sie das Gemisch.
- Spülen Sie danach das Pistill und den Mörser, welche Sie zum Zerstoßen der Tablette verwendet haben, und das Behältnis mit ein wenig Wasser oder einer der anderen Flüssigkeiten (z.B. mit 30 ml) ab und trinken die aufgefangene Flüssigkeit.

Falls notwendig, kann Ihnen der Arzt auch die zerstoßene Eliquis Tablette in 60 ml Wasser oder 5 % Glucose in Wasser lösen und über eine Magensonde geben.

Nehmen Sie Eliquis wie folgt ein:

Zur Verhinderung der Blutgerinnselbildung im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen und mindestens einem weiteren Risikofaktor.
Die empfohlene Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Eliquis **5 mg**.

Die empfohlene Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Eliquis **2,5 mg**, wenn:
- Sie eine **schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion** haben;
- **mindestens zwei der folgenden Kriterien auf Sie zutreffen:**
  - Ihre Blutwerte deuten auf eine verminderte Nierenfunktion hin (Wert für Serumkreatinin ist 1,5 mg/dl [133 Mikromol/l] oder höher);
  - Sie sind mindestens 80 Jahre alt;
  - Ihr Körpergewicht beträgt 60 kg oder weniger.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.
Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge
Die empfohlene Dosis beträgt **zwei Tabletten** Eliquis **5 mg** 2 x täglich für die ersten 7 Tage, z.B. zwei Tabletten morgens und zwei Tabletten abends.
Nach 7 Tagen beträgt die empfohlene Dosis **eine Tablette** Eliquis **5 mg** 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.

Zur Verhinderung einer erneuten Bildung von Blutgerinnseln nach einer Behandlung von 6 Monaten
Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette Eliquis **2,5 mg** 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.
Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Zur Behandlung von Blutgerinnseln und zur Vorbeugung eines Wiederauftretens von Blutgerinnseln in den Venen oder in den Blutgefäßen der Lunge.

Dieses Arzneimittel sollte immer genau nach Anweisung Ihres Arztes bzw. dem Arzt des Kindes oder dem Apotheker eingenommen bzw. verabreicht werden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt bzw. dem Arzt des Kindes oder einem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Versuchen Sie, die Tabletten immer zur gleichen Tageszeit einzunehmen bzw. zu verabreichen, um den bestmöglichen Therapieerfolg zu erzielen.

Die Dosis von Eliquis hängt vom Körpergewicht ab und wird vom Arzt berechnet.
Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg beträgt **zwei Tabletten** Eliquis **5 mg** 2 x täglich für die ersten 7 Tage, z.B. zwei Tabletten morgens und zwei Tabletten abends.
Nach 7 Tagen beträgt die empfohlene Dosis **eine Tablette** Eliquis **5 mg** 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.

Für Eltern oder Betreuungspersonen: Bitte beobachten Sie das Kind, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis eingenommen wird.

Es ist wichtig, geplante Arzttermine einzuhalten, da die Dosis möglicherweise angepasst werden muss, wenn sich das Gewicht ändert.

Wenn nötig, kann Ihr Arzt Ihre gerinnungshemmende Behandlung wie folgt umstellen:

- *Umstellung von Eliquis auf gerinnungshemmende Arzneimittel*

Beenden Sie die Einnahme von Eliquis. Beginnen Sie die Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Arzneimittel (z.B. Heparin) zu dem Zeitpunkt, an dem Sie die nächste Tablette eingenommen hätten.

- *Umstellung von einem gerinnungshemmenden Arzneimittel auf Eliquis*

Beenden Sie die Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Arzneimittel. Beginnen Sie mit der Einnahme von Eliquis zu dem Zeitpunkt, an dem Sie die nächste Dosis des gerinnungshemmenden Arzneimittels erhalten hätten. Dann fahren Sie wie normal fort.

- *Umstellung von gerinnungshemmenden Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin) auf Eliquis*

Beenden Sie die Einnahme des Vitamin-K-Antagonisten. Ihr Arzt muss Ihr Blut untersuchen und wird bestimmen, wann Sie mit der Eliquis-Behandlung beginnen können.

- *Umstellung von Eliquis auf eine gerinnungshemmende Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin)*

Wenn Ihnen Ihr Arzt sagt, dass Sie eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten beginnen sollen, müssen Sie Eliquis noch mindestens die ersten 2 Tage mit dem Vitamin-K-Antagonisten gemeinsam einnehmen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen und Ihnen sagen, wann Sie die Einnahme von Eliquis beenden sollen.

Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen
Wenn bei Ihnen ein anormaler Herzschlag mittels einer sogenannten Kardioversion wieder normalisiert werden muss, nehmen Sie dieses Arzneimittel genau zu den Zeitpunkten ein, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt werden, um der Bildung von Blutgerinnseln im Gehirn und in anderen Blutgefäßen Ihres Körpers vorzubeugen.

Wenn Sie eine größere Menge von Eliquis eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie mehr als die verschriebene Dosis von Eliquis eingenommen haben. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, auch wenn keine Tabletten mehr in der Packung sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Eliquis eingenommen haben als empfohlen, kann bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen. Wenn es zu einer Blutung kommt, kann unter Umständen eine Operation, die Gabe von Bluttransfusionen oder eine andere Behandlung, die die Anti-FXa-Aktivität aufhebt, erforderlich werden.

Wenn Sie die Einnahme von Eliquis vergessen haben
- Wenn Sie eine morgendliche Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die Tablette, sobald Sie es bemerken; die Einnahme kann zusammen mit der Abenddosis erfolgen.
- Eine vergessene Abenddosis darf nur am selben Abend eingenommen werden. Nehmen Sie nicht am nächsten Morgen zwei Dosen ein; setzen Sie stattdessen die Einnahme wie gewohnt zweimal täglich wie empfohlen am nächsten Tag fort.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen oder wenn Sie mehr als eine Dosis versäumt haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Eliquis abbrechen
Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da das Risiko ein Blutgerinnsel zu entwickeln erhöht sein könnte, wenn Sie die Behandlung vorzeitig abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen dieses Arzneimittels sind Blutungen, welche auch möglicherweise lebensbedrohlich sein können und sofort medizinisch abgeklärt werden müssen.

Die nachfolgenden Nebenwirkungen sind bekannt bei der Einnahme von Eliquis zur Verhinderung der Blutgerinnselbildung im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen und mindestens einem weiteren Risikofaktor.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutungen einschließlich:
  - in den Augen;
  - im Magen oder Darm;
  - aus dem Enddarm (Mastdarm);
  - Blut im Urin;
  - Nasenbluten;
  - Zahnfleischbluten;
  - Blutergüsse und Schwellungen;
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann;
- niedriger Blutdruck mit möglichem Schwächegefühl und beschleunigtem Herzschlag;
- Übelkeit (Unwohlsein);
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Blutungen:
  - im Gehirn oder in der Wirbelsäule;
  - im Mund oder Blut im Speichel beim Husten;
  - in den Bauch, oder aus der Vagina;
  - helles/rotes Blut im Stuhl;
  - Blutungen nach einer Operation einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder der Injektionsstelle;
  - von einer Hämorrhoide;
  - nachgewiesen in Tests, die Blut im Stuhl oder im Urin anzeigen;

- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut (was die Blutgerinnung beeinflussen kann);
    - Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
        - eine gestörte Leberfunktion;
        - den Anstieg bestimmter Leberenzyme;
        - erhöhte Bilirubin-Werte, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, das zu einer Gelbfärbung der Haut und der Augen führen kann.
- Hautausschlag;
- Juckreiz;
- Haarverlust;
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können. **Informieren Sie sofort Ihren Arzt,** wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutungen:
    - in Lunge und Rachen;
    - in den Raum hinter der Bauchhöhle;
    - in einen Muskel.

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (zentrale dunkle Flecken, umgeben von einem helleren Bereich, mit einem dunklen Ring um den Rand) (*Erythema multiforme*).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), die zu Hautausschlag oder spitzen, flachen, roten, runden Flecken unter der Hautoberfläche oder Blutergüssen führen kann.
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie).

<u>Die nachfolgenden Nebenwirkungen sind bekannt bei der Einnahme von Eliquis zur Behandlung oder Verhinderung der erneuten Bildung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine und den Blutgefäßen Ihrer Lunge</u>

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutungen einschließlich:
    - Nasenbluten;
    - Zahnfleischbluten;
    - Blut im Urin;
    - Blutergüsse und Schwellungen;
    - Blutungen im Magen, im Darm, aus dem Enddarm (Mastdarm);
    - im Mund;
    - aus der Vagina;
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann;
- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut (was die Blutgerinnung beeinflussen kann);
- Übelkeit (Unwohlsein);
- Hautausschlag;
    - Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
        - eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) oder Alanin-Aminotransferase (ALT).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Niedriger Blutdruck, wodurch Sie sich schwach fühlen oder einen beschleunigten Herzschlag haben können;

- Blutungen:
  - in den Augen;
  - im Mund oder Blut im Speichel beim Husten;
  - helles/rotes Blut im Stuhl;
  - nachgewiesen in Tests, die Blut im Stuhl oder im Urin anzeigen;
  - Blutungen nach einer Operation einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder der Injektionsstelle;
  - von einer Hämorrhoide;
  - in einen Muskel;
- Juckreiz;
- Haarverlust;
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können. **Informieren Sie sofort Ihren Arzt,** wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen;
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine gestörte Leberfunktion;
  - den Anstieg bestimmter Leberenzyme;
  - erhöhte Bilirubin-Werte, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, das zu einer Gelbfärbung der Haut und der Augen führen kann.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutungen:
  - im Gehirn oder in der Wirbelsäule;
  - in der Lunge.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Blutungen:
  - in den Bauch oder den Raum hinter der Bauchhöhle.
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (zentrale dunkle Flecken, umgeben von einem helleren Bereich, mit einem dunklen Ring um den Rand) (*Erythema multiforme*);
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), die zu Hautausschlag oder spitzen, flachen, roten, runden Flecken unter der Hautoberfläche oder Blutergüssen führen kann.
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie).

<u>Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen</u>

Informieren Sie sofort den Arzt des Kindes, wenn Sie eines dieser Symptome feststellen:
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können. Diese Nebenwirkungen treten häufig auf (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen, die bei mit Eliquis behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden, ähnlicher Natur wie jene, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, und sie waren überwiegend leicht bis mittelschwer. Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen häufiger beobachtet wurden, waren Nasenbluten und abnormale vaginale Blutungen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutungen einschließlich:
  - aus der Vagina;
  - Nasenbluten;

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutungen einschließlich:
  - Zahnfleischbluten;
  - Blut im Urin;
  - Blutergüsse und Schwellungen;
  - aus dem Darm oder Rektum;
  - helles/rotes Blut im Stuhl;
  - Blutungen nach einer Operation einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder der Injektionsstelle;
- Haarverlust;
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann;
- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut des Kindes (was die Blutgerinnung beeinflussen kann);
- Übelkeit (Unwohlsein);
- Hautausschlag;
- Juckreiz;
- Niedriger Blutdruck, wodurch sich das Kind schwach fühlen oder einen beschleunigten Herzschlag haben kann;
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine gestörte Leberfunktion;
  - den Anstieg bestimmter Leberenzyme;
  - einen Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Blutungen:
  - in den Bauch oder den Raum hinter der Bauchhöhle;
  - im Magen;
  - in den Augen;
  - im Mund;
  - von einer Hämorrhoide;
  - im Mund oder Blut im Speichel beim Husten;
  - im Gehirn oder in der Wirbelsäule;
  - in der Lunge;
  - in einen Muskel;
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (zentrale dunkle Flecken, umgeben von einem helleren Bereich, mit einem dunklen Ring um den Rand) (*Erythema multiforme*);
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), die zu Hautausschlag oder spitzen, flachen, roten, runden Flecken unter der Hautoberfläche oder Blutergüssen führen kann;
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT);
  - Blut im Stuhl oder im Urin, was in Tests nachgewiesen wird.
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie).

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Eliquis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach "verwendbar bis" und der Blisterpackung nach "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eliquis enthält
- Der Wirkstoff ist Apixaban. Jede Tablette enthält 5 mg Apixaban.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: **Lactose** (siehe Abschnitt 2 "Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium"), mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium (siehe Abschnitt 2 "Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium"), Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b);
  - Filmüberzug: **Lactose-Monohydrat** (siehe Abschnitt 2 "Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium"), Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-oxid (E172).

Wie Eliquis aussieht und Inhalt der Packung
Die Filmtabletten sind pink, oval (10 mm x 5 mm) und mit "894" auf der einen und mit "5" auf der anderen Seite versehen.

- Sie sind in Blisterpackungen in Umkartons zu 14, 20, 28, 56, 60, 168 und 200 Filmtabletten erhältlich.
- Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons zu 100x1 Filmtabletten zur Verwendung in Krankenhäusern sind ebenfalls erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Patientenausweis: Hinweise zur Benutzung
In der Eliquis-Packung ist neben der Packungsbeilage ein Patientenausweis enthalten oder Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise einen ähnlichen Ausweis geben.
Dieser Patientenausweis enthält wichtige Informationen für Sie und soll andere Ärzte darauf hinweisen, dass Sie Eliquis einnehmen. **Tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich.**

1. Nehmen Sie den Ausweis aus der Packung.
2. Trennen Sie den Ausweis in deutscher Sprache ab (dies wird durch die Perforation erleichtert)
3. Füllen Sie die folgenden Abschnitte aus oder bitten Sie Ihren Arzt darum:
   - Name:
   - Geburtsdatum:
   - Indikation:
   - Dosierung: ..... mg 2 x täglich
   - Name des Arztes:
   - Telefonnummer des Arztes:
4. Falten Sie die Karte und tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich.

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

Hersteller
CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italien

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Deutschland

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

medwiss.info@bms.com

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: **+421-2-3355 5500**

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Eliquis 0,15 mg Granulat in Kapseln zum Öffnen
Apixaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen. Diese Packungsbeilage wurde für die Patienten („Sie“) und die Eltern bzw. Betreuungspersonen verfasst, die dem Kind diese Arzneimittel verabreichen werden.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Eliquis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von Eliquis beachten?
3. Wie ist Eliquis zu verabreichen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eliquis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Eliquis und wofür wird es angewendet?

Eliquis enthält den Wirkstoff Apixaban und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die man als Antikoagulanzien bezeichnet. Dieses Arzneimittel hilft der Entstehung von Blutgerinnseln vorzubeugen, indem es Faktor Xa, einen wichtigen Bestandteil des Blutgerinnungssystems, hemmt.

Eliquis wird bei Kindern im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren zur Behandlung von Blutgerinnseln und zur Vorbeugung eines Wiederauftretens von Blutgerinnseln in den Venen oder in den Blutgefäßen der Lunge angewendet.

Siehe Abschnitt 3 für die gemäß dem Körpergewicht empfohlene Dosis.

2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von Eliquis beachten?

Eliquis darf nicht verabreicht werden, wenn
- **das Kind allergisch** gegen Apixaban oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist;
- **das Kind eine übermäßig starke Blutung hat**;
- das Kind an einer **Erkrankung eines Körperorgans** leidet, die das Risiko einer schweren Blutung erhöht (z.B. ein **bestehendes oder kürzlich abgeheiltes Geschwür** im Magen-Darm-Trakt oder eine **kürzlich aufgetretene Blutung im Gehirn**);
- das Kind eine **Lebererkrankung** hat, die mit einer verstärkten Blutungsneigung einhergeht (hepatische Koagulopathie);
- **das Kind Arzneimittel zum Schutz vor Blutgerinnseln einnimmt** (z.B. Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran oder Heparin) außer bei einer Umstellung der gerinnungshemmenden Behandlung, wenn bei ihm ein venöser oder arterieller Zugang vorliegt, dessen Durchgängigkeit mit Heparin erhalten wird oder wenn ein Schlauch in sein Blutgefäß eingeführt wird (Katheterablation), um einen unregelmäßigen Herzschlag (Arrhythmie) zu behandeln.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit dem Arzt oder Apotheker des Kindes oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel verabreichen, wenn einer dieser Faktoren bei dem Kind zutrifft:
- erhöhtes **Blutungsrisiko** z.B.:
  - durch eine **Blutgerinnungsstörung**, einschließlich Erkrankungen, die eine verminderte Funktionsfähigkeit der Blutplättchen verursachen;
  - durch **sehr stark erhöhten Blutdruck,** der durch medizinische Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann;
- wenn das Kind an **einer schweren Nierenerkrankung leidet oder dialysiert wird;**
- **Leberprobleme oder Leberprobleme in der Vergangenheit;**
  - Bei Patienten mit Anzeichen einer veränderten Leberfunktion wird dieses Arzneimittel nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden.
- **wenn das Kind einen Plastikschlauch (Katheter) oder eine Injektion in seine Wirbelsäule** (zur Anästhesie oder Schmerzminderung) hatte, wird Sie der Arzt des Kindes anweisen, dieses Arzneimittel 5 Stunden nach der Entfernung des Katheters oder später zu verabreichen;
- wenn das Kind eine künstliche **Herzklappe** hat;
- wenn der Arzt des Kindes feststellt, dass der Blutdruck des Kindes schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus der Lunge des Kindes zu entfernen.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Eliquis ist erforderlich:
- wenn Ihnen bekannt ist, dass das Kind an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leidet. Teilen Sie dies dem Arzt des Kindes mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss.

Wenn das Kind sich einer Operation oder einem Eingriff, der Blutungen verursachen kann, unterziehen muss, wird der Arzt des Kindes Sie möglicherweise auffordern, die Verabreichung dieses Arzneimittels vorübergehend zu unterbrechen. Bitte fragen Sie den Arzt des Kindes, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob ein Eingriff Blutungen verursachen kann.

Kinder und Jugendliche
Eliquis Granulat in einer Kapsel zum Öffnen ist für die Anwendung bei Kindern mit einem Körpergewicht von 4 kg bis 5 kg zur Behandlung von Blutgerinnseln und zur Vorbeugung eines Wiederauftretens von Blutgerinnseln in den Venen vorgesehen. Es liegen nicht genügend Informationen zur Anwendung des Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen in anderen Anwendungsgebieten vor.

Einnahme von Eliquis zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie den Arzt oder Apotheker des Kindes oder das medizinische Fachpersonal, wenn das Kind andere Arzneimittel anwendet, kürzlich andere Arzneimittel angewendet hat oder beabsichtigt andere Arzneimittel anzuwenden.

Einige Arzneimittel können die Wirksamkeit von Eliquis verstärken und einige können seine Wirksamkeit vermindern. Der Arzt des Kindes wird entscheiden, ob das Kind mit Eliquis behandelt werden soll, wenn das Kind solche Arzneimittel anwendet, und wie eng das Kind überwacht werden muss.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkungen von Eliquis verstärken und die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Blutung erhöhen:
- bestimmte **Arzneimittel gegen Pilzinfektionen** (z.B. Ketoconazol);
- bestimmte **gegen Viren wirksame Arzneimittel gegen HIV/AIDS** (z.B. Ritonavir);
- andere **Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung** (z.B. Enoxaparin, etc.);
- **entzündungshemmende** oder **schmerzlindernde Arzneimittel** (z.B. Acetylsalicylsäure oder Naproxen).

- **Arzneimittel gegen hohen Blutdruck und Herzprobleme** (z.B. Diltiazem);
- **Antidepressiva**, die als **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** oder **Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer** bezeichnet werden.

Die folgenden Arzneimittel könnten die Wirkung von Eliquis (der Bildung von Blutgerinnseln vorzubeugen) vermindern:
- **Arzneimittel gegen Epilepsie oder Krampfanfälle** (z.B. Phenytoin);
- **Johanniskraut** (ein pflanzliches Mittel gegen Depression);
- **Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose** oder **anderen Infektionen** (z.B. Rifampicin).

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn die Jugendliche schwanger ist oder stillt, oder wenn sie vermutet, schwanger zu sein oder beabsichtigt, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels den Arzt oder Apotheker der Jugendlichen oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Die Auswirkungen von Eliquis auf eine Schwangerschaft und das ungeborene Kind sind nicht bekannt. Wenn die Jugendliche schwanger ist, sollten Sie dieses Arzneimittel nicht verabreichen. **Informieren Sie den Arzt der Jugendlichen sofort**, wenn die Jugendliche während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird.

Bei Jugendlichen, die ihre Periode haben, tritt unter Behandlung mit Eliquis möglicherweise eine stärkere Menstruationsblutung auf. Bitte wenden Sie sich mit allen Fragen an den Arzt des Kindes.

Es ist nicht bekannt, ob Eliquis in die Muttermilch übertritt. Fragen Sie den Arzt oder Apotheker der Jugendlichen oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel der Jugendlichen geben, wenn sie stillt. Dort werden Sie dahingehend beraten, ob die Jugendliche das Stillen während der Behandlung mit Eliquis unterbrechen oder stattdessen die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen soll.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Für Eliquis wurde keine Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nachgewiesen.

Eliquis enthält Saccharose
Bitte verabreichen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit dem Arzt des Kindes, wenn Ihnen bekannt ist, dass das Kind unter einer Zuckerunverträglichkeit leidet.

3. Wie ist Eliquis zu verabreichen?

Verabreichen Sie dem Kind dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit dem Arzt des Kindes. Fragen Sie bei dem Arzt oder Apotheker des Kindes oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosis

Versuchen Sie, die Dosis immer zur gleichen Tageszeit zu verabreichen, um den bestmöglichen Therapieerfolg zu erzielen.

Wenn das Kind Schwierigkeiten beim Schlucken hat, können Sie die flüssige Mischung unter Umständen über eine Gastrostomiesonde oder eine Magensonde verabreichen. Sprechen Sie mit dem Arzt über andere Verabreichungsmethoden für Eliquis.

Da die Eliquis-Dosis vom Körpergewicht abhängig ist, ist es wichtig, geplante Arzttermine einzuhalten, da die Dosis möglicherweise angepasst werden muss, wenn sich das Gewicht ändert. Dadurch wird sichergestellt, dass das Kind die richtige Eliquis-Dosis erhält. Ihr Arzt kann die Dosis

des Kindes bei Bedarf anpassen. Ihr Arzt wird die nachstehende Tabelle dafür heranziehen. Passen Sie die Dosis nicht eigenhändig an.

Tabelle 1: Empfohlene Eliquis-Dosis bei Kindern

	Tage 1 – 7		Ab Tag 8	
Körpergewicht (kg)	Dosierungsschema	Maximale Tagesdosis	Dosierungsschema	Maximale Tagesdosis
4 bis < 5	0,6 mg, 2 x täglich	1,2 mg	0,3 mg, 2 x täglich	0,6 mg
5 bis < 6	1 mg, 2 x täglich	2 mg	0,5 mg, 2 x täglich	1 mg
6 bis < 9	2 mg, 2 x täglich	4 mg	1 mg, 2 x täglich	2 mg
9 bis < 12	3 mg, 2 x täglich	6 mg	1,5 mg, 2 x täglich	3 mg
12 bis < 18	4 mg, 2 x täglich	8 mg	2 mg, 2 x täglich	4 mg
18 bis < 25	6 mg, 2 x täglich	12 mg	3 mg, 2 x täglich	6 mg
25 bis < 35	8 mg, 2 x täglich	16 mg	4 mg, 2 x täglich	8 mg
≥ 35	10 mg, 2 x täglich	20 mg	5 mg, 2 x täglich	10 mg

Bitte beobachten Sie das Kind, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis eingenommen wird. Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Wenn das Kind die Dosis ausspuckt oder erbricht:
- innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme der Dosis: wiederholen Sie die Verabreichung der Dosis
- mehr als 30 Minuten nach Einnahme der Dosis: wiederholen Sie die Verabreichung der Dosis nicht. Verabreichen Sie die nächste Eliquis-Dosis wie gewohnt zum nächsten geplanten Zeitpunkt. Wenden Sie sich an den Arzt, wenn das Kind die Dosis erneut ausspuckt oder nach der Einnahme von Eliquis erbricht.

Der Arzt des Kindes kann die gerinnungshemmende Behandlung wie folgt ändern:
- *Umstellung von einem gerinnungshemmenden Arzneimittel auf Eliquis*

Beenden Sie die Verabreichung des gerinnungshemmenden Arzneimittels. Beginnen Sie die Behandlung mit Eliquis zu dem Zeitpunkt, zu dem das Kind die nächste Dosis des gerinnungshemmenden Arzneimittels erhalten hätte. Dann fahren Sie wie normal fort.

- *Umstellung von gerinnungshemmenden Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin) auf Eliquis*

Beenden Sie die Verabreichung des Vitamin-K-Antagonisten. Der Arzt des Kindes muss Blutuntersuchungen durchführen und Sie anweisen, wann Sie mit der Verabreichung von Eliquis an das Kind beginnen können.

Wenn Sie dem Kind eine größere Menge von Eliquis verabreicht haben, als Sie sollten

Informieren Sie den Arzt des Kindes sofort, wenn Sie dem Kind mehr als die verschriebene Dosis dieses Arzneimittels verabreicht haben. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, auch wenn kein Arzneimittel mehr in der Packung ist.

Wenn Sie dem Kind eine größere Menge von Eliquis verabreicht haben als empfohlen, kann bei dem Kind ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen. Wenn es zu einer Blutung kommt, kann unter Umständen eine Operation, die Gabe von Bluttransfusionen oder eine andere Behandlung, die die Anti-FXa-Aktivität aufhebt, erforderlich sein.

Wenn Sie die Verabreichung von Eliquis an das Kind vergessen haben
- Wenn das Kind eine morgendliche Einnahme verpasst hat, verabreichen Sie das Arzneimittel, sobald Sie es bemerken; die Einnahme kann zusammen mit der Abenddosis erfolgen.
- Eine vergessene Abenddosis darf nur am selben Abend verabreicht werden. Verabreichen Sie nicht am nächsten Morgen zwei Dosen; setzen Sie stattdessen die Verabreichung wie gewohnt zweimal täglich wie empfohlen am nächsten Tag fort.

Wenn das Kind mehr als eine Dosis Eliquis verpasst hat, fragen Sie den Arzt oder Apotheker des Kindes oder das medizinische Fachpersonal, was zu tun ist.

Wenn das Kind die Einnahme von Eliquis abbricht:
Brechen Sie die Verabreichung dieses Arzneimittels an das Kind nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt des Kindes ab, da das Risiko ein Blutgerinnsel zu entwickeln erhöht sein könnte, wenn das Kind die Behandlung vorzeitig abbricht.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker des Kindes oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

- **Informieren Sie sofort den Arzt des Kindes**, wenn Sie eines dieser Symptome feststellen:
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können. Diese Nebenwirkungen treten häufig auf (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die bekannten Nebenwirkungen von Apixaban bei der Behandlung von Blutgerinnseln und der Vorbeugung eines Wiederauftretens von Blutgerinnseln in den Venen oder im Blut sind nachstehend aufgeführt. Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen, die bei mit Eliquis behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden, ähnlicher Natur wie jene, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, und sie waren überwiegend leicht bis mittelschwer. Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen häufiger beobachtet wurden, waren Nasenbluten und abnormale vaginale Blutungen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutungen einschließlich:
  - aus der Vagina;
  - Nasenbluten;

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutungen einschließlich:
  - Zahnfleischbluten;
  - Blut im Urin;
  - Blutergüsse und Schwellungen;
  - aus dem Darm oder Rektum;
  - helles/rotes Blut im Stuhl;
  - Blutungen nach einer Operation einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder der Injektionsstelle;
- Haarverlust;
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann;
- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut des Kindes (was die Blutgerinnung beeinflussen kann);
- Übelkeit (Unwohlsein);
- Hautausschlag;
- Juckreiz;

- Niedriger Blutdruck, wodurch sich das Kind schwach fühlen oder einen beschleunigten Herzschlag haben kann;
  - Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
    - eine gestörte Leberfunktion;
    - den Anstieg bestimmter Leberenzyme;
    - einen Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Blutungen:
  - in den Bauch oder den Raum hinter der Bauchhöhle;
  - im Magen;
  - in den Augen;
  - im Mund;
  - von einer Hämorrhoide;
  - im Mund oder Blut im Speichel beim Husten;
  - im Gehirn oder in der Wirbelsäule;
  - in der Lunge;
  - in einen Muskel;
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (zentrale dunkle Flecken, umgeben von einem helleren Bereich, mit einem dunklen Ring um den Rand) (*Erythema multiforme*);
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), die zu Hautausschlag oder spitzen, flachen, roten, runden Flecken unter der Hautoberfläche oder Blutergüssen führen kann;
  - Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
    - eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT);
    - Blut im Stuhl oder im Urin, was in Tests nachgewiesen wird.
  - Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie).

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie bei dem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker des Kindes oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Appendix V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Eliquis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf der Flasche nach "verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eliquis enthält
- Der Wirkstoff ist Apixaban. Jede Kapsel zum Öffnen enthält 0,15 mg Apixaban.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Granulat: Hypromellose (E464), Zuckerkügelchen (bestehend aus Zuckersirup, Maisstärke (E1450) und Saccharose). Siehe Abschnitt 2 „Eliquis enthält Saccharose“.
    - Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172)
    - Schwarze Druckertinte: Schellack (E904), Propylenglykol (E1520), Eisen(II,III)-oxid

Wie Eliquis aussieht und Inhalt der Packung
Das Granulat ist weiß bis grauweiß und wird in zu öffnenden Behältnissen dargereicht (die Kapsel darf nicht im Ganzen geschluckt werden).

Die Kapsel hat ein durchsichtiges Unterteil und ein gelbes, undurchsichtiges Oberteil.

Eliquis ist in Flaschen erhältlich, die in einem Karton verpackt sind. Jede Flasche enthält 28 Kapseln zum Öffnen.

Patientenausweis: Hinweise zur Benutzung
In der Eliquis-Packung ist neben der Packungsbeilage ein Patientenausweis enthalten oder der Arzt des Kindes wird Ihnen möglicherweise einen ähnlichen Ausweis geben.

Dieser Patientenausweis enthält wichtige Informationen für das Kind und soll andere Ärzte darauf hinweisen, dass das Kind Eliquis einnimmt. **Das Kind oder die Betreuungsperson sollte diesen Ausweis immer bei sich tragen.**

1. Nehmen Sie den Ausweis aus der Packung.
2. Trennen Sie den Ausweis in deutscher Sprache ab (dies wird durch die Perforation erleichtert).
3. Füllen Sie die folgenden Abschnitte aus oder bitten Sie Ihren Arzt darum:
   - Name:
   - Geburtsdatum:
   - Indikation:
   - Gewicht:
   - Dosierung: ..... mg, 2 x täglich
   - Name des Arztes:
   - Telefonnummer des Arztes:
4. Falten Sie die Karte. Das Kind sollte diesen Ausweis ständig bei sich tragen.

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

Hersteller
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: **+421-2-3355 5500**

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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

GEBRAUCHSANWEISUNG FÜR ELIQUIS 0,15 MG GRANULAT IN KAPSELN ZUM ÖFFNEN

Wichtige Information:

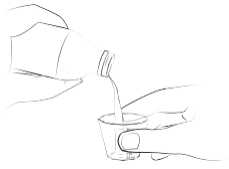
- **Lesen Sie für weitere Informationen über Eliquis die Packungsbeilage oder sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**
- **Für Patienten mit Einschränkungen hinsichtlich der Flüssigkeitszufuhr kann die Menge an Babynahrung oder Wasser auf ein Minimum von 2,5 ml reduziert werden.**

Zubereitung der Dosis unter Verwendung von Granulat in Kapseln zum Öffnen

LESEN SIE DIE FOLGENDEN ANWEISUNGEN, BEVOR SIE EINE DOSIS ZUBEREITEN UND VERABREICHEN

Sie benötigen einen Arzneimittelbecher, eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und einen kleinen Löffel (zum Mischen), um dieses Arzneimittel zu verabreichen. Bei Bedarf erhalten Sie diese Utensilien in einer Apotheke.

FLÜSSIGE Mischmethode für Granulat in Kapseln zum Öffnen

❑ **SCHRITT 1: Utensilien vorbereiten** • **Waschen und trocknen** Sie sich die Hände. • **Reinigen Sie eine ebene Arbeitsfläche und bereiten Sie diese vor.** • **Legen Sie** Ihre Utensilien **bereit**. o Kapsel zum Öffnen (entnehmen Sie die pro Dosis zu verwendende Anzahl von Kapseln dem Rezept). o Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (zur Verabreichung des Arzneimittels an Ihren Säugling) o Arzneimittelbecher (zum Mischen des Arzneimittels). o Kleiner Löffel o **Mischflüssigkeit** (verwenden Sie **Babynahrung oder Wasser).**	Kapseln zum Öffnen Kleiner Löffel Mischflüssigkeit: Verwenden Sie Babynahrung oder Wasser Arzneimittelbecher Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen
❑ **SCHRITT 2: Flüssigkeit in Arzneimittelbecher geben** • **Geben Sie etwa 5 ml (einen Teelöffel)** Flüssigkeit in den Arzneimittelbecher. ***Warnung: Um sicherzustellen, dass eine vollständige Dosis verabreicht wird, geben Sie das Arzneimittel NICHT in eine Babyflasche***	

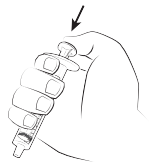
❑ **SCHRITT 3: Zum Öffnen gegen die Kapsel tippen** • **Halten** Sie die Kapsel zum Öffnen so, dass das farbige Ende nach oben zeigt. • **Tippen** Sie gegen das durchsichtige Ende, damit das Arzneimittel in das durchsichtige Ende rieselt.	
❑ **SCHRITT 4: Kapsel öffnen – Arzneimittel in Becher streuen** • **Halten** Sie die Kapsel zum Öffnen über den Arzneimittelbecher. • **Drehen** Sie beide Enden der Kapsel zum Öffnen in entgegengesetzte Richtung und ziehen Sie die Teile langsam auseinander. • **Streuen** Sie den Inhalt der Kapsel zum Öffnen in die Flüssigkeit. • **Überprüfen** Sie die Hüllen der Kapsel zum Öffnen, um sich zu vergewissern, dass sie leer sind.	
❑ **SCHRITT 5: Mischen** • **Halten** Sie den Arzneimittelbecher mit einer Hand fest. • **Rühren** Sie das Arzneimittel mit einem kleinen Löffel in die Flüssigkeit ein. • **Rühren Sie so lange**, bis das Arzneimittel aufgelöst ist. Das Arzneimittel sollte sich schnell auflösen, und die resultierende Flüssigkeit ist dann trübe.	

❑ **SCHRITT 6: Arzneimittel verabreichen**

Dieser Vorgang besteht aus <u>2 Teilen</u>, um sicherzustellen, dass das GESAMTE Arzneimittel verabreicht wird.

<u>Befolgen Sie sowohl Teil 1 als auch Teil 2.</u>

<u>**Teil 1:** Ziehen Sie die GESAMTE flüssige Mischung in die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen auf und verabreichen Sie das gesamte in der Spritze befindliche Arzneimittel.</u>

Spritzenkolben HERUNTERDRÜCKEN	**Die GESAMTE flüssige Mischung aufziehen, damit sich kein Arzneimittel mehr im Dosierbecher befindet**	**LANGSAM sämtliches in der Spritze befindliches Arzneimittel verabreichen**
		

Teil 2: Wiederholen Sie den Vorgang wie folgt, um sicherzustellen, dass sämtliches restliches Arzneimittel verabreicht wird:

Etwa 5 ml (einen Teelöffel) ZUSÄTZLICHER Flüssigkeit in den Arzneimittelbecher geben	**Flüssigkeit vorsichtig mit einem kleinen Löffel umrühren**	**Spritzenkolben HERUNTERDRÜCKEN**	**Die GESAMTE flüssige Mischung aufziehen, damit sich kein Arzneimittel mehr im Dosierbecher befindet**	**LANGSAM sämtliches in der Spritze befindliches Arzneimittel verabreichen**

❑ **SCHRITT 7: Waschen** • **Entsorgen** Sie die leere Kapsel zum Öffnen. • Waschen Sie die Spritze innen und außen mit Wasser. • Waschen Sie den Arzneimittelbecher und den kleinen Löffel,	

Achten Sie darauf, dass Sie das Arzneimittel unverzüglich oder spätestens innerhalb von 2 Stunden nach der Zubereitung verabreichen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Eliquis 0,5 mg überzogenes Granulat im Beutel
Eliquis 1,5 mg überzogenes Granulat im Beutel
Eliquis 2 mg überzogenes Granulat im Beutel

Apixaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Verabreichung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen. Diese Packungsbeilage wurde für die Patienten („Sie“) und die Eltern bzw. Betreuungspersonen verfasst, die dem Kind diese Arzneimittel verabreichen werden.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Eliquis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von Eliquis beachten?
3. Wie ist Eliquis zu verabreichen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eliquis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Eliquis und wofür wird es angewendet?

Eliquis enthält den Wirkstoff Apixaban und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die man als Antikoagulanzien bezeichnet. Dieses Arzneimittel hilft der Entstehung von Blutgerinnseln vorzubeugen, indem es Faktor Xa, einen wichtigen Bestandteil des Blutgerinnungssystems, hemmt.

Eliquis wird bei Kindern im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren zur Behandlung von Blutgerinnseln und zur Vorbeugung eines Wiederauftretens von Blutgerinnseln in den Venen oder in den Blutgefäßen der Lunge angewendet.

Siehe Abschnitt 3 für die gemäß dem Körpergewicht empfohlene Dosis.

2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von Eliquis beachten?

Eliquis darf nicht verabreicht werden, wenn
- **das Kind allergisch** gegen Apixaban oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist;
- **das Kind eine übermäßig starke Blutung hat**;
- das Kind an einer **Erkrankung eines Körperorgans** leidet, die das Risiko einer schweren Blutung erhöht (z.B. ein **bestehendes oder kürzlich abgeheiltes Geschwür** im Magen-Darm-Trakt oder eine **kürzlich aufgetretene Blutung im Gehirn**);
- das Kind eine **Lebererkrankung** hat, die mit einer verstärkten Blutungsneigung einhergeht (hepatische Koagulopathie);
- **das Kind Arzneimittel zum Schutz vor Blutgerinnseln einnimmt** (z.B. Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran oder Heparin) außer bei einer Umstellung der gerinnungshemmenden

Behandlung, wenn bei ihm ein venöser oder arterieller Zugang vorliegt, dessen Durchgängigkeit mit Heparin erhalten wird oder wenn ein Schlauch in sein Blutgefäß eingeführt wird (Katheterablation), um einen unregelmäßigen Herzschlag (Arrhythmie) zu behandeln.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit dem Arzt oder Apotheker des Kindes oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel verabreichen, wenn einer dieser Faktoren bei dem Kind zutrifft:
- erhöhtes **Blutungsrisiko** z.B.:
  - durch eine **Blutgerinnungsstörung**, einschließlich Erkrankungen, die eine verminderte Funktionsfähigkeit der Blutplättchen verursachen;
  - durch **sehr stark erhöhten Blutdruck,** der durch medizinische Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann;
- **wenn das Kind an einer schweren Nierenerkrankung leidet oder dialysiert wird;**
- **Leberprobleme oder Leberprobleme in der Vergangenheit;**
  - Bei Patienten mit Anzeichen einer veränderten Leberfunktion wird dieses Arzneimittel nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden.
- **wenn das Kind einen Plastikschlauch (Katheter) oder eine Injektion in seine Wirbelsäule** (zur Anästhesie oder Schmerzminderung) hatte, wird Sie der Arzt des Kindes anweisen, dieses Arzneimittel 5 Stunden nach der Entfernung des Katheters oder später zu verabreichen;
- wenn das Kind eine künstliche **Herzklappe** hat;
- wenn der Arzt des Kindes feststellt, dass der Blutdruck des Kindes schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus der Lunge des Kindes zu entfernen.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Eliquis ist erforderlich:
- wenn Ihnen bekannt ist, dass das Kind an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leidet. Teilen Sie dies dem Arzt des Kindes mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss.

Wenn das Kind sich einer Operation oder einem Eingriff, der Blutungen verursachen kann, unterziehen muss, wird der Arzt des Kindes Sie möglicherweise auffordern, die Verabreichung dieses Arzneimittels vorübergehend zu unterbrechen. Bitte fragen Sie den Arzt des Kindes, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob ein Eingriff Blutungen verursachen kann.

Kinder und Jugendliche
Eliquis überzogenes Granulat in Beuteln ist für die Anwendung bei Kindern mit einem Körpergewicht von 5 kg bis unter 35 kg zur Behandlung von Blutgerinnseln und zur Vorbeugung eines Wiederauftretens von Blutgerinnseln in den Venen vorgesehen. Es liegen nicht genügend Informationen zur Anwendung des Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen in anderen Anwendungsgebieten vor.

Einnahme von Eliquis zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie den Arzt oder Apotheker des Kindes oder das medizinische Fachpersonal, wenn das Kind andere Arzneimittel anwendet, kürzlich andere Arzneimittel angewendet hat oder beabsichtigt andere Arzneimittel anzuwenden.

Einige Arzneimittel können die Wirksamkeit von Eliquis verstärken und einige können seine Wirksamkeit vermindern. Der Arzt des Kindes wird entscheiden, ob das Kind mit Eliquis behandelt werden soll, wenn das Kind solche Arzneimittel anwendet, und wie eng das Kind überwacht werden muss.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkungen von Eliquis verstärken und die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Blutung erhöhen:
- bestimmte **Arzneimittel gegen Pilzinfektionen** (z.B. Ketoconazol);
- bestimmte **gegen Viren wirksame Arzneimittel gegen HIV/AIDS** (z.B. Ritonavir);
- andere **Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung** (z.B. Enoxaparin, etc.);

- **entzündungshemmende** oder **schmerzlindernde Arzneimittel** (z.B. Acetylsalicylsäure oder Naproxen).
- **Arzneimittel gegen hohen Blutdruck und Herzprobleme** (z.B. Diltiazem);
- **Antidepressiva**, die als **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** oder **Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer** bezeichnet werden.

Die folgenden Arzneimittel könnten die Wirkung von Eliquis (der Bildung von Blutgerinnseln vorzubeugen) vermindern:
- **Arzneimittel gegen Epilepsie oder Krampfanfälle** (z.B. Phenytoin);
- **Johanniskraut** (ein pflanzliches Mittel gegen Depression);
- **Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose** oder **anderen Infektionen** (z.B. Rifampicin).

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn die Jugendliche schwanger ist oder stillt, oder wenn sie vermutet, schwanger zu sein oder beabsichtigt, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels den Arzt oder Apotheker der Jugendlichen oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Die Auswirkungen von Eliquis auf eine Schwangerschaft und das ungeborene Kind sind nicht bekannt. Wenn die Jugendliche schwanger ist, sollten Sie dieses Arzneimittel nicht verabreichen. **Informieren Sie den Arzt der Jugendlichen sofort**, wenn die Jugendliche während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird.

Bei Jugendlichen, die ihre Periode haben, tritt unter Behandlung mit Eliquis möglicherweise eine stärkere Menstruationsblutung auf. Bitte wenden Sie sich mit allen Fragen an den Arzt des Kindes.

Es ist nicht bekannt, ob Eliquis in die Muttermilch übertritt. Fragen Sie den Arzt oder Apotheker der Jugendlichen oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel der Jugendlichen geben, wenn sie stillt. Dort werden Sie dahingehend beraten, ob die Jugendliche das Stillen während der Behandlung mit Eliquis unterbrechen oder stattdessen die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen soll.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Für Eliquis wurde keine Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nachgewiesen.

Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium
Bitte verabreichen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit dem Arzt des Kindes, wenn Ihnen bekannt ist, dass das Kind unter einer Zuckerunverträglichkeit leidet.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro überzogenem Granulat, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

3. Wie ist Eliquis zu verabreichen?

Verabreichen Sie dem Kind dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit dem Arzt des Kindes. Fragen Sie bei dem Arzt oder Apotheker des Kindes oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosis

Versuchen Sie, die Dosis immer zur gleichen Tageszeit zu verabreichen, um den bestmöglichen Therapieerfolg zu erzielen.

Wenn das Kind Schwierigkeiten beim Schlucken hat, können Sie die flüssige Mischung unter Umständen über eine Gastrostomiesonde oder eine Magensonde verabreichen. Sprechen Sie mit dem Arzt über andere Verabreichungsmethoden für Eliquis.

Da die Eliquis-Dosis vom Körpergewicht abhängig ist, ist es wichtig, geplante Arzttermine einzuhalten, da die Dosis möglicherweise angepasst werden muss, wenn sich das Gewicht ändert. Dadurch wird sichergestellt, dass das Kind die richtige Eliquis-Dosis erhält. Ihr Arzt kann die Dosis des Kindes bei Bedarf anpassen. Ihr Arzt wird die nachstehende Tabelle dafür heranziehen. Passen Sie die Dosis nicht eigenhändig an.

Tabelle 1: Empfohlene Eliquis-Dosis bei Kindern

	Tage 1 – 7		Ab Tag 8	
Körpergewicht (kg)	Dosierungsschema	Maximale Tagesdosis	Dosierungsschema	Maximale Tagesdosis
4 bis < 5	0,6 mg, 2 x täglich	1,2 mg	0,3 mg, 2 x täglich	0,6 mg
5 bis < 6	1 mg, 2 x täglich	2 mg	0,5 mg, 2 x täglich	1 mg
6 bis < 9	2 mg, 2 x täglich	4 mg	1 mg, 2 x täglich	2 mg
9 bis < 12	3 mg, 2 x täglich	6 mg	1,5 mg, 2 x täglich	3 mg
12 bis < 18	4 mg, 2 x täglich	8 mg	2 mg, 2 x täglich	4 mg
18 bis < 25	6 mg, 2 x täglich	12 mg	3 mg, 2 x täglich	6 mg
25 bis < 35	8 mg, 2 x täglich	16 mg	4 mg, 2 x täglich	8 mg
≥ 35	10 mg, 2 x täglich	20 mg	5 mg, 2 x täglich	10 mg

Bitte beobachten Sie das Kind, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis eingenommen wird. Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Wenn das Kind die Dosis ausspuckt oder erbricht:

- innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme der Dosis: wiederholen Sie die Verabreichung der Dosis.
- mehr als 30 Minuten nach Einnahme der Dosis: wiederholen Sie die Verabreichung der Dosis nicht.

Verabreichen Sie die nächste Eliquis-Dosis wie gewohnt zum nächsten geplanten Zeitpunkt. Wenden Sie sich an den Arzt, wenn das Kind die Dosis erneut ausspuckt oder nach der Einnahme von Eliquis erbricht.

Der Arzt des Kindes kann die gerinnungshemmende Behandlung wie folgt ändern:

- *Umstellung von einem gerinnungshemmenden Arzneimittel auf Eliquis*

Beenden Sie die Verabreichung des gerinnungshemmenden Arzneimittels. Beginnen Sie die Behandlung mit Eliquis zu dem Zeitpunkt, zu dem das Kind die nächste Dosis des gerinnungshemmenden Arzneimittels erhalten hätte. Dann fahren Sie wie normal fort.

- *Umstellung von gerinnungshemmenden Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin) auf Eliquis*

Beenden Sie die Verabreichung des Vitamin-K-Antagonisten. Der Arzt des Kindes muss Blutuntersuchungen durchführen und Sie anweisen, wann Sie mit der Verabreichung von Eliquis an das Kind beginnen können.

Wenn Sie dem Kind eine größere Menge von Eliquis verabreicht haben, als Sie sollten

Informieren Sie den Arzt des Kindes sofort, wenn Sie dem Kind mehr als die verschriebene Dosis dieses Arzneimittels verabreicht haben. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, auch wenn kein Arzneimittel mehr in der Packung ist.

Wenn Sie dem Kind eine größere Menge von Eliquis verabreicht haben als empfohlen, kann bei dem Kind ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen. Wenn es zu einer Blutung kommt, kann unter Umständen eine Operation, die Gabe von Bluttransfusionen oder eine andere Behandlung, die die Anti-FXa-Aktivität aufhebt, erforderlich sein.

Wenn Sie die Verabreichung von Eliquis an das Kind vergessen haben
- Wenn das Kind eine morgendliche Einnahme verpasst hat, verabreichen Sie das Arzneimittel, sobald Sie es bemerken; die Einnahme kann zusammen mit der Abenddosis erfolgen.
- Eine vergessene Abenddosis darf nur am selben Abend verabreicht werden. Verabreichen Sie nicht am nächsten Morgen zwei Dosen; setzen Sie stattdessen die Verabreichung wie gewohnt zweimal täglich wie empfohlen am nächsten Tag fort.

Wenn das Kind mehr als eine Dosis Eliquis verpasst hat, fragen Sie den Arzt oder Apotheker des Kindes oder das medizinische Fachpersonal, was zu tun ist.

Wenn das Kind die Einnahme von Eliquis abbricht
Brechen Sie die Verabreichung dieses Arzneimittels an das Kind nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt des Kindes ab, da das Risiko ein Blutgerinnsel zu entwickeln erhöht sein könnte, wenn das Kind die Behandlung vorzeitig abbricht.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker des Kindes oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

- **Informieren Sie sofort den Arzt des Kindes**, wenn Sie eines dieser Symptome feststellen:
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), die Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge und/oder des Rachens und Atemprobleme verursachen können. Diese Nebenwirkungen treten häufig auf (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die bekannten Nebenwirkungen von Apixaban bei der Behandlung von Blutgerinnseln und der Vorbeugung eines Wiederauftretens von Blutgerinnseln in den Venen oder im Blut sind nachstehend aufgeführt. Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen, die bei mit Eliquis behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden, ähnlicher Natur wie jene, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, und sie waren überwiegend leicht bis mittelschwer. Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen häufiger beobachtet wurden, waren Nasenbluten und abnormale vaginale Blutungen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutungen einschließlich:
  - aus der Vagina;
  - Nasenbluten;

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutungen einschließlich:
  - Zahnfleischbluten;
  - Blut im Urin;
  - Blutergüsse und Schwellungen;
  - aus dem Darm oder Rektum;
  - helles/rotes Blut im Stuhl;
  - Blutungen nach einer Operation einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder der Injektionsstelle;
- Haarverlust;
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann;
- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut des Kindes (was die Blutgerinnung beeinflussen kann);
- Übelkeit (Unwohlsein);
- Hautausschlag;
- Juckreiz;

- Niedriger Blutdruck, wodurch sich das Kind schwach fühlen oder einen beschleunigten Herzschlag haben kann;
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine gestörte Leberfunktion;
  - den Anstieg bestimmter Leberenzyme;
  - einen Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Blutungen:
  - in den Bauch oder den Raum hinter der Bauchhöhle;
  - im Magen;
  - in den Augen;
  - im Mund;
  - von einer Hämorrhoide;
  - im Mund oder Blut im Speichel beim Husten;
  - im Gehirn oder in der Wirbelsäule;
  - in der Lunge;
  - in einen Muskel;
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (zentrale dunkle Flecken, umgeben von einem helleren Bereich, mit einem dunklen Ring um den Rand) (*Erythema multiforme*);
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), die zu Hautausschlag oder spitzen, flachen, roten, runden Flecken unter der Hautoberfläche oder Blutergüssen führen kann. Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT);
  - Blut im Stuhl oder im Urin, was in Tests nachgewiesen wird.
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie).

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn bei dem Kind Nebenwirkungen auftreten, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker des Kindes oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Appendix V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Eliquis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Beutel nach "verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eliquis enthält
- Der Wirkstoff ist Apixaban. Jeder Beutel enthält 0,5 mg, 1,5 mg oder 2 mg Apixaban.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Granulatkern: **Lactose** (siehe Abschnitt 2 "Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium"), mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium (siehe Abschnitt 2 "Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium"), Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b);
  - Filmüberzug: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 "Eliquis enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium"), Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-oxid (E172).

Wie Eliquis aussieht und Inhalt der Packung
0,5 mg rosafarbenes, rundes, überzogenes Granulat, verpackt in 0,5-mg-, 1,5-mg- und 2-mg-Beuteln

- Aluminimumfolienbeutel mit einem 0,5 mg überzogenen Granulat
- Aluminimumfolienbeutel mit drei 0,5 mg überzogenen Granulaten
- Aluminimumfolienbeutel mit vier 0,5 mg überzogenen Granulaten

Jeder Karton enthält 28 Beutel.

Patientenausweis: Hinweise zur Benutzung
In der Eliquis-Packung ist neben der Packungsbeilage ein Patientenausweis enthalten oder der Arzt des Kindes wird Ihnen möglicherweise einen ähnlichen Ausweis geben.

Dieser Patientenausweis enthält wichtige Informationen für das Kind und soll andere Ärzte darauf hinweisen, dass das Kind Eliquis einnimmt. **Das Kind oder die Betreuungsperson sollte diesen Ausweis immer bei sich tragen.**
1. Nehmen Sie den Ausweis aus der Packung.
2. Trennen Sie den Ausweis in deutscher Sprache ab (dies wird durch die Perforation erleichtert).
3. Füllen Sie die folgenden Abschnitte aus oder bitten Sie den Arzt des Kindes darum:
   - Name:
   - Geburtsdatum:
   - Indikation:
   - Gewicht:
   - Dosierung: mg 2 x täglich
   - Name des Arztes:
   - Telefonnummer des Arztes:
4. Falten Sie die Karte. Das Kind sollte diesen Ausweis ständig bei sich tragen.

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

Hersteller
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: **+421-2-3355 5500**

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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

GEBRAUCHSANWEISUNG FÜR ELIQUIS ÜBERZOGENES GRANULAT IM BEUTEL

Wichtige Information:

- **Lesen Sie für weitere Informationen über Eliquis die Packungsbeilage oder sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**
- **Für Patienten mit Einschränkungen hinsichtlich der Flüssigkeitszufuhr kann die Menge an Babynahrung oder Wasser auf ein Minimum von 2,5 ml reduziert werden.**

Zubereitung der Dosis mithilfe von Beuteln

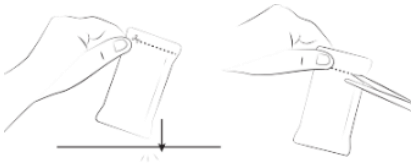
LESEN SIE DIE FOLGENDEN ANWEISUNGEN, BEVOR SIE EINE DOSIS ZUBEREITEN UND VERABREICHEN

Dieses Arzneimittel kann auf zwei Arten gemischt und verabreicht werden:

- **FLÜSSIGE** Methode mithilfe einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen **oder**
- **LEBENSMITTEL**-Methode mithilfe einer kleinen Schüssel und eines Löffels.

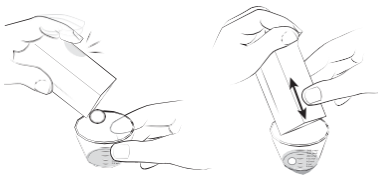
Sie benötigen einen Arzneimittelbecher und eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (FLÜSSIGE Mischmethode) **oder** einen Becher und einen kleinen Löffel (LEBENSMITTEL-Mischmethode), um dieses Arzneimittel zu verabreichen. Bei Bedarf erhalten Sie diese Utensilien in einer Apotheke.

FLÜSSIGE Mischmethode für Beutel

❑ **SCHRITT 1: Utensilien vorbereiten** • **Waschen und trocknen** Sie sich die Hände. • **Reinigen Sie eine ebene Arbeitsfläche und bereiten Sie diese vor.** • **Legen Sie** Ihre Utensilien **bereit**. o **Beutel** (entnehmen Sie die Anzahl der Beutel, die Ihr Arzt pro Dosis verschrieben hat, dem Etikett auf Ihrem Rezept). o Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (zur Verabreichung des Arzneimittels) o Arzneimittelbecher (zum Mischen des Arzneimittels). o Kleiner Löffel (zum Mischen des Arzneimittels) o Kleine Schere (zum Öffnen des Beutels) o **Mischflüssigkeit** (verwenden Sie **Babynahrung, Wasser oder Apfelsaft).**	Beutel Kleiner Löffel Arzneimittelbecher Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen Kleine Schere
❑ **SCHRITT 3: Gegen Beutel tippen und Beutel öffnen** • **Tippen** Sie gegen den Beutel, damit das/die im Inneren befindlichen Granulat/Granulate nach unten rieselt/rieseln. • **Schneiden** Sie den Beutel entlang der gepunkteten Linie auf.	

❑ **SCHRITT 4: Beutel leeren**

- **Leeren** Sie das/die im Beutel befindliche(n) überzogene(n) Granulat/Granulate in den Arzneimittelbecher aus.
- **Fahren** Sie mit Ihrem Finger über den Beutel, um alle überzogenen Granulate zu entfernen.

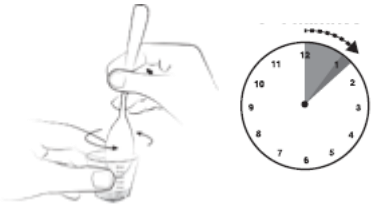


❑ **SCHRITT 5: Mischen**

- **Halten** Sie den Arzneimittelbecher mit einer Hand fest und verwenden Sie einen kleinen Löffel, um das Arzneimittel umzurühren und zu zerstoßen.
- **Rühren Sie so lange, <u>bis der Inhalt</u> vollständig aufgelöst ist**. Dies sollte 5 – 7 Minuten dauern.

Das Auflösen ist wichtig, damit die richtige Dosis verabreicht wird.

5 – 7 Minuten



❑ **SCHRITT 6: Arzneimittel verabreichen**

Dieser Vorgang besteht aus <u>2 Teilen</u>, um sicherzustellen, dass das GESAMTE Arzneimittel verabreicht wird.

<u>Befolgen Sie sowohl Teil 1 als auch Teil 2.</u>

<u>Teil 1:</u> Ziehen Sie die GESAMTE flüssige Mischung in die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen auf und verabreichen Sie das gesamte in der Spritze befindliche Arzneimittel.

Spritzenkolben HERUNTERDRÜCKEN

Die GESAMTE flüssige Mischung aufziehen, damit sich kein Arzneimittel mehr im Dosierbecher befindet

LANGSAM sämtliches in der Spritze befindliches Arzneimittel verabreichen

<u>Teil 2:</u> Wiederholen Sie den Vorgang wie folgt, um sicherzustellen, dass sämtliches restliches Arzneimittel verabreicht wird:

Etwa 5 ml (einen Teelöffel) ZUSÄTZLICHE R Flüssigkeit in den Arzneimittelbecher geben

Flüssigkeit vorsichtig mit einem kleinen Löffel umrühren

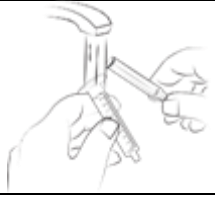
Spritzenkolben HERUNTER-DRÜCKEN

Die GESAMTE flüssige Mischung aufziehen, damit sich kein Arzneimittel mehr im Dosierbecher befindet

LANGSAM sämtliches in der Spritze befindliches Arzneimittel verabreichen

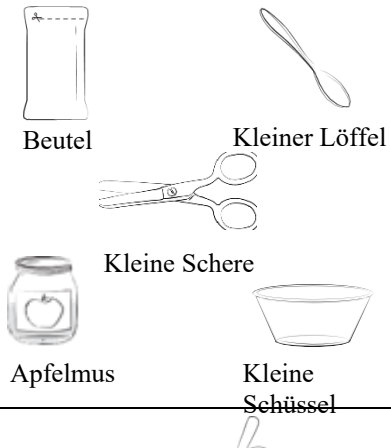
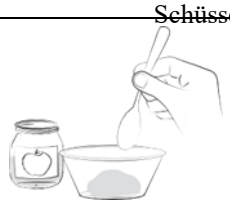
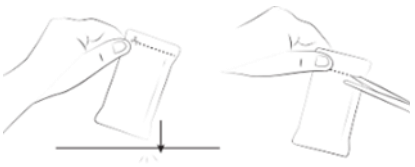
❑ **SCHRITT 7: Waschen**

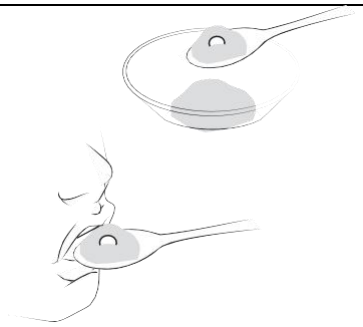
- **Entsorgen** Sie den leeren Beutel.
- Waschen Sie die Spritze innen und außen mit Wasser.
- Waschen Sie den Arzneimittelbecher und den kleinen Löffel,



Achten Sie darauf, dass Sie das Arzneimittel unverzüglich oder spätestens innerhalb von 2 Stunden nach der Zubereitung verabreichen.

LEBENSMITTEL-Mischmethode für Beutel

❑ **SCHRITT 1: Utensilien vorbereiten** • **Waschen und trocknen** Sie sich die Hände. • **Reinigen Sie eine ebene Arbeitsfläche und bereiten Sie diese vor.** • **Legen Sie** Ihre Utensilien **bereit**. o **Beutel** (entnehmen Sie die Anzahl der Beutel, die Ihr Arzt pro Dosis verschrieben hat, dem Rezept). o Kleine Schüssel (zum Mischen des Arzneimittels) o Kleiner Löffel (zum Mischen des Arzneimittels) o Kleine Schere (zum Öffnen des Beutels) o Apfelmus	
❑ **SCHRITT 2: Vorbereitung für das Mischen** • **Geben Sie etwa (15 ml) 1 Esslöffel** Lebensmittel in die Schüssel.	
❑ **SCHRITT 3: Gegen Beutel tippen und Beutel öffnen** • **Tippen** Sie gegen den Beutel, damit die im Inneren befindlichen Granulate nach unten rieseln. • **Schneiden** Sie den Beutel entlang der gepunkteten Linie auf.	
❑ **SCHRITT 4: Beutel leeren** • **Leeren** Sie das/die im Beutel befindliche(n) überzogene(n) Granulat/Granulate in die Schüssel aus. • **Fahren** Sie mit Ihrem Finger über den Beutel, um alle überzogenen Granulate zu entfernen.	
❑ **SCHRITT 5: Mischen** • **Halten** Sie die kleine Schüssel mit einer Hand fest, und verwenden Sie einen kleinen Löffel, um das/die überzogene(n) Granulat/Granulate in das Apfelmus zu rühren. Das überzogene Granulat muss sich in dem Lebensmittel nicht auflösen.	

❑ **SCHRITT 6: Arzneimittel verabreichen** • **Verabreichen** Sie die Mischung aus Lebensmittel und Arzneimittel mit einem kleinen Löffel. • **Vergewissern Sie sich, dass SÄMTLICHES** Arzneimittel und Lebensmittel verabreicht wurde, sodass sich kein Arzneimittel mehr in der Schüssel befindet.	
❑ **SCHRITT 7: Waschen** • **Entsorgen** Sie den leeren Beutel. • Waschen Sie den Becher, die kleine Schlüssel und den kleinen Löffel.	
Achten Sie darauf, das Arzneimittel unverzüglich zu verabreichen.	