## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apixaban-TAD 5 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Apixaban.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 5 mg Filmtablette enthält 91 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Bräunlich-gelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung 5 auf einer Seite der Filmtablette.

Filmtablettendimensionen: Länge x Breite ungefähr 10,5 mm x 5,5 mm.

## 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 µmol/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 2x täglich 10 mg über einen Zeitraum von 7 Tagen gefolgt von 2x täglich 5 mg. Entsprechend den verfügbaren medizinischen Leitlinien sollte eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) nur bei Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) erwogen werden.

Die empfohlene orale Dosis von Apixaban zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE beträgt 2x täglich 2,5 mg. Wenn eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit dieser Dosierung (2x täglich 2,5 mg) erst nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung (mit entweder 2x 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**

| | Tage 1-7 | | Ab Tag 8 | |
|---|---|---|---|---|
| Körpergewicht (kg) | Dosierungsschema | Maximale Tagesdosis | Dosierungs-schema | 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 Apixaban Granulat in Kapseln zum Öffnen und Apixaban 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 Apixaban-TAD (und umgekehrt) kann bei der nächsten planmäßigen Dosis erfolgen (siehe Abschnitt 4.5). Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden.

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

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

*Ältere Patienten*
VTEt – Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
*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 µmol/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 2x täglich 2,5 mg Apixaban erhalten.

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

*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*
Apixaban-TAD 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 Apixaban-TAD bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban-TAD sollten die Leberwerte bestimmt werden.

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

*Körpergewicht*
VTEt – Keine Dosisanpassung bei Erwachsenen 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, 5.1).

*Kinder und Jugendliche*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Apixaban-TAD 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 Apixaban-TAD für die Anwendung bei Neugeborenen nicht empfohlen. Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren wird Apixaban-TAD für andere Indikationen als die Behandlung von VTE und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Apixaban 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
Apixaban-TAD sollte mit Wasser und kann unabhängig von den Mahlzeiten geschluckt werden.

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

Zerstoßene Apixaban-TAD Tabletten sind in Wasser, 5 % Glucose in Wasser, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute, klinisch relevante Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind (siehe Abschnitt 5.2).
- Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien.
- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzien z. B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzien (Warfarin, Rivaroxaban, 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

<u>Blutungsrisiko</u>
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 erhaltenhaben, 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 be- handelt 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 ist bei pädiatrischen Patienten mit künstlichen Herzklappen nicht untersucht worden; daher wird die Anwendung von Apixaban 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 × 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 Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

*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 Apixaban für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt) bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

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

*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

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

*Natrium*
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, 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).

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.

Antikoagulanzien, Thrombozytenaggregationshemmer, SSRI/SNRI und NSARs
Wegen des erhöhten Blutungsrisikos ist die gleichzeitige Behandlung mit anderen Antikoagulanzien kontraindiziert außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

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

Ungeachtet dieser Befunde kann es einzelne Personen mit einer stärker ausgeprägten pharmakodynamischen Antwort geben, wenn ein Thrombozytenaggregationshemmer gleichzeitig mit Apixaban verabreicht wird. Apixaban sollte bei gleichzeitiger Gabe von SSRI/SNRI, NSARs, ASS und/oder P2Y12-Inhibitoren mit Vorsicht eingesetzt werden, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Wirkung von Apixaban auf andere Arzneimittel
*In-vitro*-Studien mit Apixaban zeigten bei Konzentrationen, die signifikant höher sind als die bei Patienten beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen, keine Hemmwirkung auf die Aktivität von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 oder CYP3A4 (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

Apixaban 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 4 Phase III Studien mit mehr als 15 000 Patienten untersucht: über 11 000 Patienten in NVAF-Studien und über 4 000 Patienten in VTEt-Studien. Die mittlere Exposition betrug dabei 1,7 Jahre (NVAF). bzw. 221 Tage (VTEt) (siehe Abschnitt 5.1).

Häufige Nebenwirkungen waren Blutungen, Kontusion, Epistaxis und Hämatome (siehe Tabelle 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.

**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 |
| *Erkrankung des Nervensystems* | | | |
| Gehirnblutung† | Gelegentlich | Selten | Nicht bekannt |
| *Augenerkrankungen* | | | |
| Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung) | Häufig | Gelegentlich | Nicht bekannt |
| *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 Unterhautzellgewebes* | | | |
| Hautauschlag | Gelegentlich | Häufig | Häufig |
| Alopezie | Gelegentlich | Gelegentlich | Häufig |
| Erythema multiforme | Sehr selten | Nicht bekannt | Nicht bekannt |
| Kutane Vaskulitis | Nicht bekannt | Nicht bekannt | Nicht bekannt |
| *Muskel- und Bindegewebserkrankungen* | | | |
| 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Apixaban kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Im Falle von Blutungskomplikationen muss die Behandlung abgebrochen und die Ursache der Blutung bestimmt werden. Die Einleitung einer geeigneten Therapie, z. B. chirurgische Blutstillung, Transfusion von gefrorenem Frischplasma oder ein Arzneimittel zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern, ist in Erwägung zu ziehen (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 Erwachsenen ein Arzneimittel zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern (Andexanet alfa) zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4). Die Verabreichung von Prothrombinkonzentrat (PPSB) oder rekombinantem Faktor VIIa kann auch in Erwägung gezogen werden. Eine Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkungen von Apixaban, gezeigt durch Veränderungen im Thrombinbildungs-Assay, war in gesunden Probanden am Ende der Infusion offensichtlich und erreichte innerhalb von 4 Stunden nach dem Start einer 30-minütigen 4-Faktor PPSB-Infusion wieder Basiswerte. Allerdings liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von 4-Faktor PPSB Produkten zum Stillen von Blutungen bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor. Bislang liegen noch keine Erfahrungen mit der Anwendung von rekombinantem Faktor VIIa bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa und Titration kann in Abhängigkeit von der Verbesserung der Blutung erwogen werden.

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

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 CHADS2-Score 2,1 und 18,9 % der Patienten hatten einen Schlaganfall oder TIA in der Anamnese.

Apixaban war Warfarin in dieser Studie bezüglich der Reduktion des primären Endpunktes, der Verhinderung von Schlaganfällen (hämorrhagisch oder ischämisch) und systemische Embolien statistisch signifikant überlegen (siehe Tabelle 4).

**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 CHADS2-Score, Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Status der Nierenfunktion, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese und Diabetes waren konsistent zu den primären Wirksamkeitsergebnissen der gesamten in der Studie untersuchten Population.

Die Inzidenz schwerer (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 CHADS2-Score, Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Status der Nierenfunktion, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese und Diabetes war konsistent zu den Sicherheitsergebnissen der gesamten in der Studie untersuchten Population.

*AVERROES Studie*

In die AVERROES Studie wurden insgesamt 5.598 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 CHADS2-Score 2,0 und 13,6 % der Patienten hatten einen Schlaganfall oder TIA in der Anamnese.

Häufige Gründe für die Einschätzung, dass Patienten für eine VKA-Therapie ungeeignet sind, waren Unmöglichkeit oder Unwahrscheinlichkeit die INR-Werte an den vorgegebenen Terminen zu erheben (42,6 %), die Weigerung der Patienten VKA einzunehmen (37,4 %), ein CHADS2-Score = 1 und keine Empfehlung des Arztes einer VKA-Therapie (21,3 %), mangelndes Vertrauen der Ärzte, dass die Patienten die Anweisungen zu VKA-Therapie einhalten (15,0 %) und die Schwierigkeit/erwartete Schwierigkeit den Patienten im Falle einer dringend notwendigen Dosierungsänderung zu erreichen (11,7 %).

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

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

Apixaban war ASS in dieser Studie bezüglich der Reduktion des primären Endpunktes, der Verhinderung von Schlaganfällen (hämorrhagisch, ischämisch oder nicht spezifiziert) und systemischen Embolien, statistisch signifikant überlegen (siehe Tabelle 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) | |
| 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 erwachsenen Patienten mit NVAF, die ACS (43 %) hatten und/oder bei denen eine PCI (56 %) durchgeführt wurde, eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine Hintergrundtherapie mit einem P2Y12-Inhibitor (Clopidogrel: 90,3 %), der gemäß dem lokalen Behandlungsstandard verschrieben wurde.

Die Patienten wurden bis zu 14 Tage nach ACS und/oder PCI randomisiert und erhielten entweder Apixaban 5 mg zweimal täglich (2,5 mg zweimal täglich, wenn zwei oder mehr der Dosisreduktionskriterien erfüllt waren; 4,2 % erhielten die niedrigere Dosis) oder VKA und außerdem entweder ASS (81 mg einmal täglich) oder Placebo. Das mittlere Alter betrug 69,9 Jahre, 94 % der randomisierten Patienten hatten einen CHA2DS2-VASc Score > 2 und 47 % hatten einen HAS-BLED- Score> 3. Bei den Patienten in der Warfarin Gruppe waren die INR-Werte durchschnittlich 56 % der Zeit im therapeutischen Bereich (INR 2 -3), (TTR time in therapeutic range), wobei 32 % der Zeit unter TTR und 12 % über TTR lagen.

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

Im Vergleich ASS und Placebo trat der primäre Sicherheitsendpunkt schwere oder CRNM-Blutungen (ISTH) zu Monat 6 bei 367 Patienten (16,1 %) im ASS-Arm und bei 204 Patienten (9,0 %) im Placebo-Arm auf (HR = 1,88, 95 %-KI: 1,58, 2,23; p-Wert 2-seitig p <0,0001).

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

Andere Behandlungseffekte wurden als sekundäre Endpunkte der Studie mit kombinierten Endpunkten ausgewertet.

Im Vergleich Apixaban und VKA trat der kombinierte Endpunkt Tod oder Re-Hospitalisierung bei 541 Patienten im Apixaban-Arm (23,5 %) und 632 Patienten im VKA-Arm (27,4 %) auf. Der zusammengesetzte Endpunkt Tod oder ischämisches Ereignis (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Stentthrombose oder dringende Revaskularisation) trat bei 170 Patienten im Apixaban-Arm (7,4 %) und bei 182 Patienten im VKA-Arm (7,9 %) auf.

Im Vergleich ASS und Placebo trat der kombinierte Endpunkt Tod oder Re-Hospitalisierung bei 604 Patienten im ASS-Arm (26,2 %) und bei 569 Patienten im Placebo-Arm (24,7 %) auf. Der zusammengesetzte Endpunkt Tod oder ischämisches Ereignis (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Stentthrombose oder dringende Revaskularisation) trat bei 163 Patienten im ASS-Arm (7,1 %) und bei 189 Patienten im Placebo-Arm (8,2 %) auf.

*Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen*
EMANATE, eine offene, multizentrische Studie, schloss 1 500 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 %-KI 0,00, 0,64). Tod jeglicher Ursache trat bei 2 Patienten (0,27 %) in der Apixaban-Gruppe und 1 Patient (0,13 %) in der Heparin/VKA-Gruppe auf. Es wurden keine systemischen Embolieereignisse berichtet.
Schwere Blutungen und CRNM-Blutungsereignisse traten bei 3 (0,41 %) bzw. 11 (1,50 %) Patienten in der Apixaban-Gruppe auf, verglichen mit 6 (0,83 %) und 13 (1,80 %) Patienten in der Heparin/VKA- Gruppe.

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

*Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt)*
Im klinischen Studienprogramm 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 2x täglich oral 10 mg, gefolgt von 2x täglich 5 mg oral) oder Enoxaparin (1 mg/kg 2x täglich s.c. für mind. 5 Tage; bis der INR≥ 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 %-KI (0,5; 1,6)] oder wegen einer TVT [Relatives Risiko 0,8; 95 %-KI (0,5; 1,3)] behandelt wurden. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in vorab festgelegten Untergruppen, einschließlich Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Status der Nierenfunktion, Ausprägung der LE zu Beginn, Lokalisation des TVT-Thrombus und vorheriger Heparin-Anwendung waren generell konsistent.

Der primäre Sicherheitsendpunkt war das Auftreten schwerer Blutungen. Apixaban war Enoxaparin/Warfarin in dieser Studie im primären Sicherheitsendpunkt signifikant überlegen [Relatives Risiko 0,31; 95 %-KI (0,17; 0,55), p-Wert <0,0001] (siehe Tabelle 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 (2x täglich oral), Apixaban 5 mg (2x täglich oral) oder Placebo für 12 Monate zu erhalten. Davon haben 836 Patienten (33,7 %) bereits an der AMPLIFY-Studie teilgenommen bevor sie in die AMPLIFY- EXT-Studie eingeschlossen wurden. Das mittlere Alter betrug 56,7 Jahre und 91,7 % der randomisierten Patienten hatten 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) |
| 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 5 mg (2x täglich) behandelten Patienten, bei keinem mit Apixaban 2,5 mg (2x 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 ins-gesamt 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, 2x 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, 2x 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 Apixaban eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei 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 (Cmax) wird etwa 2 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis erreicht.

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

Biotransformation und Elimination
Apixaban hat mehrere Eliminationswege. Beim Erwachsenen wurden etwa 25 % der verabreichten Dosis von Apixaban in Form von Metaboliten wiedergefunden, der Großteil davon in den Fäzes. Bei Erwachsenen macht 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.

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

Bei pädiatrischen Patienten 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).

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

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

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

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

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 m2 Körperoberfläche (KOF). Für die Studie CV185325 sind für Patienten im Alter von unter 2 Jahren die Schwellenwerte, die eine schwere Nierenfunktions störung 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 (mäbnnlich und weiblich) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13–17 Jahre (männlich) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13–17 years (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 m2, 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 mäßigerNierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m2 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, 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:*
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Natriumdodecylsulfat
Hydroxyethylcellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

*Filmüberzug:*
Hypromellose
Propylenglycol
Titandioxid (E171)
Talkum
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

Blisterpackung (PVC/PVDC/PVC Transparentfolie//Alufolie): 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 168 und 200 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Perforierte Einzeldosisblisterpackung (PVC/PVDC/PVC Transparentfolie//Alufolie): 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 und 168 x 1 Filmtablette in einer Faltschachtel.

HDPE-Behältnis mit kindersicherem, manipulationssicherem PP-Verschluss: 100 und 168 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Patientenkarte liegt jeder Arzneimittelpackung bei.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Str. 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606-0
Fax: (04721) 606-333
E-Mail: info@tad.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

*7011153.00.00*

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14. Februar 2024

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel ist durch Abscannen des untenstehenden QR-Codes mit einem Smartphone verfügbar. Die gleichen Informationen finden Sie auch unter der folgenden Internetadresse www.tad.de/de/praparate/schulungsmaterial/.