

## **ANHANG I**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apixaban Accord 2,5 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Apixaban.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,97 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Gelbe, runde, beidseitig gewölbte Filmtabletten mit ca. 6,00 mm Durchmesser, mit der Prägung „IU1“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

Die empfohlene orale Dosis Apixaban ist 2,5 mg, 2 x täglich. Die erste Gabe sollte 12 bis 24 Stunden nach der Operation erfolgen.

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

#### *Bei Patienten mit einer Hüftgelenkserersatzoperation*

Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 32 bis 38 Tage.

#### *Bei Patienten mit einer Kniegelenkserersatzoperation*

Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 10 bis 14 Tage.

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

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

Dosisanpassung

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

Die Behandlung sollte dauerhaft erfolgen.

Behandlung von TVT und Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTET)

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

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

**Tabelle 1: 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).

Vergessene Einnahme

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

Umstellung

Die Umstellung der Behandlung von parenteralen Antikoagulanzen auf Apixaban Accord (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 Accord

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

Umstellung von Apixaban Accord auf VKA-Therapie

Bei Patienten, die von Apixaban Accord auf VKA-Therapie umgestellt werden, sollte Apixaban Accord mindestens für die ersten 2 Tage mit VKA gleichzeitig gegeben werden. Nach 2 Tagen gleichzeitiger Verabreichung von Apixaban Accord und VKA sollte der INR-Wert vor der nächsten

Apixaban Accord-Einnahme bestimmt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Apixaban Accord und VKA sollte fortgesetzt werden, bis der INR-Wert  $\geq 2$  ist.

#### Ältere Patienten

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

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

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

- in der Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen (VTEp), für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

- in der Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen (VTEp), für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt) sollte Apixaban nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden.

- in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit NVAF sollten Patienten die niedrigere Dosis von 2x täglich 2,5 mg Apixaban erhalten.

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

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

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

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

### Körpergewicht

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

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

### Geschlecht

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

### Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen

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

Bei Patienten, die bisher nicht mit Antikoagulanzen behandelt wurden, sollte der Ausschluss eines linken Vorhofthrombus mit einem bildgesteuerten Ansatz (z.B. transösophageale Echokardiographie (TEE) oder Computertomographie (CT)) vor der Kardioversion in Betracht gezogen werden, in Übereinstimmung mit bestehenden medizinischen Richtlinien.

Bei Patienten, die zuvor nicht mit Apixaban behandelt wurden, sollten 5 mg zweimal täglich für mindestens 2,5 Tage (5 Einzeldosen) vor der Kardioversion gegeben werden, um eine ausreichende Antikoagulation sicherzustellen (siehe Abschnitt 5.1). Das 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 Antikoagulationstherapie 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 Accord bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten zur Prophylaxe von Thromboembolien werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

### Art der Anwendung

#### Zum Einnehmen

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

Falls Patienten keine ganzen Tabletten schlucken können, können Apixaban Accord Tabletten zerstoßen und in Wasser, 5% Glucose in Wasser (G5W) oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus gemischt werden und sofort eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Alternativ können die Apixaban Accord Tabletten auch zerstoßen und in 60 ml Wasser oder G5W gelöst werden und sofort über eine Magensonde verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Zerstoßene Apixaban Accord Tabletten sind in Wasser, G5W, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute, klinisch relevante Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind (siehe Abschnitt 5.2).
- Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien.
- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2), wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

#### Blutungsrisiko

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

Auch wenn eine Behandlung mit Apixaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann ein kalibrierter quantitativer anti-Faktor Xa Test in Ausnahmesituationen nützlich sein, wenn die Kenntnis der Apixaban-Exposition bei klinischen Entscheidungen hilfreich sein könnte, z.B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

In einer klinischen Studie mit Patienten mit Vorhofflimmern erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure (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 einer klinischen Studie wurden Patienten mit Vorhofflimmern und ACS und/oder PCI und einer geplanten Behandlungsdauer mit einem P2Y<sub>12</sub>-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 Klassifikation der ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis) für Apixaban (5,13% pro Jahr) vs. Placebo (2,04% pro Jahr) beobachtet.

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

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zum Gebrauch von Fibrinolytika zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls bei Patienten, die mit Apixaban behandelt werden, vor (siehe Abschnitt 4.5).

#### Patienten mit künstlichen Herzklappen

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

#### Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom

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

#### Operationen und invasive Eingriffe

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 Antikoagulanzen, 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 Antikoagulanzen behandelt werden oder Patienten, die Antikoagulanzen zur Thromboseprophylaxe erhalten sollen, den potentiellen Nutzen gegen das Risiko abwägen.

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

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

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

#### Patienten mit aktiver Krebserkrankung

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

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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 in der Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkserersatzoperationen (VTEp), für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTet) bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

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

#### Ältere Patienten

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

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

#### Körpergewicht

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

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann zu einer Reduktion der Apixaban-Exposition um ca. 50% führen. In einer klinischen Studie mit Patienten mit Vorhofflimmern wurden eine verringerte Wirksamkeit und ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten, die Apixaban gleichzeitig mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp erhielten, im Vergleich zu Patienten, die nur Apixaban erhielten, beobachtet.

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

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

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

#### Operationen nach Hüftfraktur

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

#### Laborparameter

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

#### Informationen über sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

#### Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp

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

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

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

Naproxen (500 mg, Einmaldosis), ein Inhibitor von P-gp, aber nicht von CYP3A4, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC um das 1,5-Fache bzw. zu einer Erhöhung der mittleren  $C_{\max}$  um das 1,6-Fache. Clarithromycin (500 mg, zweimal täglich), ein Inhibitor von P-gp und ein starker Inhibitor von CYP3A4, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC um das 1,6 Fache und zu einer Erhöhung der mittleren  $C_{\max}$  um das 1,3 Fache.

#### Induktoren von CYP3A4 und P-gp

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

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

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

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

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

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

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

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

Ungeachtet dieser Befunde kann es einzelne Personen mit einer stärker ausgeprägten pharmakodynamischen Antwort geben, wenn ein Thrombozytenaggregationshemmer gleichzeitig mit Apixaban verabreicht wird. Apixaban sollte bei gleichzeitiger Gabe von SSRI/SNRI, NSARs, ASS und/oder P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren mit Vorsicht eingesetzt werden, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der gleichzeitigen Verabreichung mit anderen Thrombozytenaggregationsinhibitoren (wie GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Dipyridamol, Dextran

oder Sulfinpyrazon) oder Thrombolytika vor. Da solche Mittel das Blutungsrisiko erhöhen, wird die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Apixaban nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Andere Begleittherapien

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

#### Wirkung von Apixaban auf andere Arzneimittel

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

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

#### *Digoxin*

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

#### *Naproxen*

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

#### *Atenolol*

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

#### Aktivkohle

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

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

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Apixaban bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (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 Accord hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

In den beiden NVAf-Studien betrug die Gesamthäufigkeit von Nebenwirkungen, bei welchen es zu Blutungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Apixaban kam, 24,3% (Studie Apixaban vs. Warfarin) und 9,6% (Studie Apixaban vs. Acetylsalicylsäure). In der Apixaban-Warfarin-Vergleichsstudie betrug die Inzidenz schwerer (gem. ISTH-Kriterien) gastrointestinaler Blutungen (einschließlich Blutungen des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts und Rektalblutungen) 0,76%/Jahr in der Apixaban-Gruppe. Die Inzidenz schwerer (gem. ISTH-Kriterien) Blutungen am Auge betrug 0,18%/Jahr in der Apixaban-Gruppe.

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

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

### **Tabelle 2: Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen (VTEp)</b>	<b>Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren (NVAf)</b>	<b>Behandlung von TVT und LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTet)</b>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			
Anämie	Häufig	Häufig	Häufig
Thrombozytopenie	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			
Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
Angioödem	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>			
Gehirnblutung <sup>†</sup>	Nicht bekannt	Gelegentlich	Selten
<i>Augenerkrankungen</i>			
Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung)	Selten	Häufig	Gelegentlich
<i>Gefäßerkrankungen</i>			
Blutungen, Hämatome	Häufig	Häufig	Häufig
Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs)	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
Intraabdominalblutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			
Epistaxis	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Hämoptyse	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Blutung der Atemwege	Nicht bekannt	Selten	Selten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			
Übelkeit	Häufig	Häufig	Häufig
Gastrointestinale Blutung	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Hämorrhoidalblutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich
Blutung im Mundraum	Nicht bekannt	Gelegentlich	Häufig
Hämatochezie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Rektalblutung, Zahnfleischblutung	Selten	Häufig	Häufig
Retroperitoneale Blutung	Nicht bekannt	Selten	Nicht bekannt
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			
Abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen (VTEp)</b>	<b>Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren (NVAf)</b>	<b>Behandlung von TVT und LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTet)</b>
Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin			
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>			
Hautausschlag	Nicht bekannt	Gelegentlich	Häufig
Alopezie	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Erythema multiforme	Nicht bekannt	Sehr selten	Nicht bekannt
Kutane Vaskulitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>			
Muskelblutung	Selten	Selten	Gelegentlich
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>			
Hämaturie	Gelegentlich	Häufig	Häufig
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>			
Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>			
Blutung an der Applikationsstelle	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich
<i>Untersuchungen</i>			
Okkultes Blut positiv	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>			
Kontusion	Häufig	Häufig	Häufig
Postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunktionsstelle und Blutung an der Kathetereinstichstelle), Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschließlich Hämatom an der Inzisionsstelle), intraoperative Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Traumatische Blutung	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich

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

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

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

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

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

Für Situationen, in denen die Umkehrung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder unkontrollierter Blutungen erforderlich ist, steht ein Arzneimittel zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4). Die Verabreichung von Prothrombinkonzentrat (PPSB) oder rekombinantem Faktor VIIa kann auch in Erwägung gezogen werden. Eine Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkungen von 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. Bisher liegen noch keine Erfahrungen mit der Anwendung von rekombinantem Faktor VIIa bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa und Titration kann in Abhängigkeit von der Verbesserung der Blutung erwogen werden.

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

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



## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamischen 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 die beobachteten Veränderungen der Gerinnungsparameter gering und sehr variabel. Sie werden nicht zur Beurteilung der pharmakodynamischen Wirkungen von Apixaban empfohlen. Im Thrombinbildungs-Assay reduzierte Apixaban das endogene Thrombinpotential, ein Maß für die Thrombinbildung im menschlichen Plasma.

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

Die erwarteten Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität im Steady State sind für die jeweiligen Indikationen in Tabelle 3 dargestellt. Bei Patienten, die Apixaban zur VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen erhalten, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 1,6-Fache. Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien erhalten, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 1,7-Fache. Bei Patienten, die Apixaban zur Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE einnehmen, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 2,2-Fache.

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

\* Patientenpopulation in der ARISTOTLE Studie, für die 2 von 3 Kriterien für eine Dosisreduktion erfüllt waren

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

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

Apixaban zeigte eine statistisch überlegene Reduktion im primären Endpunkt (ein kombinierter Endpunkt mit allen VTE/Tod jeglicher Ursache) und im Endpunkt mit schwerer VTE (ein

kombinierter Endpunkt mit proximaler tiefer Venenthrombose, nicht tödlicher Lungenembolie und VTE-bedingtem Tod) im Vergleich zu Enoxaparin sowohl nach elektiver Hüftgelenks- als auch nach elektiver Kniegelenksersatzoperation (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Phase III-Zulassungsstudien**

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

Die Sicherheitsendpunkte „schwere Blutungen (Kombination von schweren und von klinisch relevanten nicht schweren (CRNM/Clinically Relevant Non-Major) Blutungen) und "Alle Blutungen" zeigten ähnliche Raten für mit Apixaban 2,5 mg behandelte Patienten im Vergleich zu jenen mit Enoxaparin 40 mg (siehe Tabelle 5). Alle Blutungskriterien schlossen Blutungen an der Operationsstelle ein.

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

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

\* Alle Blutungskriterien schlossen Blutungen an der Operationsstelle ein.

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

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

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

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

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

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

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

#### ARISTOTLE Studie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### AVERROES Studie

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

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

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

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

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

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

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

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

† Sekundärer Endpunkt.

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

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

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

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

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

#### NVAF-Patienten mit ACS und/oder PCI

In die AUGUSTUS-Studie, eine offene, randomisierte, kontrollierte 2 x 2-faktorielle Studie, wurden 4614 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-

BLEDScore > 3. Bei den Patienten in der Warfarin Gruppe waren die INR-Werte durchschnittlich 56% der Zeit im therapeutischen Bereich (INR 2 -3), (TTR time in therapeutic range), wobei 32% der Zeit unter TTR und 12% über TTR lagen.

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

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

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

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

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

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

#### *Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen*

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

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

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

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

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

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

**AMPLIFY-Studie**

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

#### AMPLIFY-EXT-Studie

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

Das mittlere Alter betrug 56,7 Jahre und 91,7% der randomisierten Patienten hatten 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 12).

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

	<b>Apixaban 2,5 mg (N=840)</b>	<b>Apixaban 5,0 mg (N=813)</b>	<b>Placebo (N=829)</b>	<b>Relatives Risiko (95% KI)</b>	
	<b>n (%)</b>			<b>Apix 2,5 mg vs. Placebo</b>	<b>Apix 5,0 mg vs. Placebo</b>
rezidivierende VTE oder Tod jeglicher Ursache	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>‡</sup>
TVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		

	<b>Apixaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Placebo</b>	<b>Relatives Risiko (95% KI)</b>	
	<b>2,5 mg (N=840)</b>	<b>5,0 mg (N=813)</b>	<b>(N=829)</b>	<b>Apix 2,5 mg vs. Placebo</b>	<b>Apix 5,0 mg vs. Placebo</b>
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 Kardiovaskulä r-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 13).

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

	<b>Apixaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Placebo</b>	<b>Relatives Risiko (95% KI)</b>	
	<b>2,5 mg (N=840)</b>	<b>5,0 mg (N=811)</b>	<b>(N=826)</b>	<b>Apix 2,5 mg vs. Placebo</b>	<b>Apix 5,0 mg vs. Placebo</b>
		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)

	<b>Apixaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Placebo</b>	<b>Relatives Risiko (95% KI)</b>	
Alle	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

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

### Kinder und Jugendliche

Es liegt kein zugelassenes Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche vor (siehe Abschnitt 4.2).

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

In der PREVAPIX-ALL-Studie wurden insgesamt 512 Patienten im Alter von  $\geq 1$  bis  $< 18$  Jahren mit neu diagnostizierter ALL oder neu diagnostiziertem LL, die sich einer Induktionstherapie, 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 14). 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 14: Apixaban-Dosierung in der PREVAPIX-ALL-Studie**

<b>Gewichtsspanne</b>	<b>Dosisschema</b>
6 bis $< 10,5$ kg	0,5 mg, 2 x täglich
10,5 bis $< 18$ kg	1 mg, 2 x täglich
18 bis $< 25$ kg	1,5 mg, 2 x täglich
25 bis $< 35$ kg	2 mg, 2 x täglich
$\geq 35$ 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 15). Apixaban wurde als 5 mg Tablette, 0,5 mg Tablette oder als Lösung zum Einnehmen mit 0,4 mg/ml bereitgestellt. Die mittlere Expositionszeit im Apixaban-Arm betrug 331 Tage.

**Tabelle 15: Apixaban-Dosierung in der SAXOPHONE-Studie**

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

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

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Apixaban beträgt bei Dosierungen bis zu 10 mg etwa 50%. Apixaban wird rasch resorbiert und die maximale Konzentration ( $C_{\max}$ ) wird 3 bis 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht. Bei einer Dosis von 10 mg hat die Einnahme zusammen mit 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  $\geq 25$  mg zeigt Apixaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit. Die Expositionsparameter für Apixaban zeigen eine geringe bis mäßige Variabilität, die sich in einer intraindividuellen und interindividuellen Variabilität mit einem VK von ca. 20% bzw. ca. 30% äußert.

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

Nach der Verabreichung einer zerstoßenen 5 mg Apixaban Tablette, welche in 60 ml G5W gelöst und über eine Magensonde zugeführt wurde, war die Exposition vergleichbar mit der Exposition wie sie in anderen klinischen Studien zu sehen war, in welchen gesunde Probanden eine einzelne 5 mg Apixaban Tabletten-Dosis einnahmen.

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

#### Verteilung

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

#### Biotransformation und Elimination

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

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

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

#### Ältere Patienten

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

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

der INR waren bei Personen mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung und gesunden Personen vergleichbar.

#### Geschlecht

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

#### Ethnische Zugehörigkeit

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

#### Körpergewicht

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

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

In der Milch bei Ratten wurde ein hohes Verhältnis zwischen der Konzentration in der Milch und der Plasmakonzentration in den Muttertieren ( $C_{\max}$  ca. 8, AUC ca. 30) festgestellt, möglicherweise aufgrund eines aktiven Transportes in die Milch.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tablettenkern:

Lactose

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Natriumdodecylsulfat

Magnesiumstearat

#### Filmüberzug:

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

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

#### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen sind mit 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 und 200 Filmtabletten verfügbar.

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen sind als perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 und 168 x 1 Filmtablette verfügbar.

HDPE-Flasche mit kindersicherem Polypropylen-Schraubdeckel mit 60, 100, 168, 180, 200 und 1000 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen.

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

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

EU/1/20/1458/001  
EU/1/20/1458/003  
EU/1/20/1458/004  
EU/1/20/1458/006  
EU/1/20/1458/008

EU/1/20/1458/010  
EU/1/20/1458/012  
EU/1/20/1458/014  
EU/1/20/1458/041  
EU/1/20/1458/043

EU/1/20/1458/002  
EU/1/20/1458/005  
EU/1/20/1458/007  
EU/1/20/1458/009  
EU/1/20/1458/011  
EU/1/20/1458/013  
EU/1/20/1458/042

EU/1/20/1458/015  
EU/1/20/1458/016  
EU/1/20/1458/017  
EU/1/20/1458/018  
EU/1/20/1458/019  
EU/1/20/1458/020

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juli 2020

#### **10. STAND DER INFORMATION**

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



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apixaban Accord 5 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Apixaban.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 5 mg Filmtablette enthält 103,95 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Pinke, ovale, beidseitig gewölbte Filmtabletten mit ca. 9,8 Länge und 5,2 mm Breite, mit der Prägung „IU2“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

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

#### Dosisanpassung

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

Die Behandlung sollte dauerhaft erfolgen.

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

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

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

**Tabelle 1: 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).

#### Vergessene Einnahme

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

#### Umstellung

Die Umstellung der Behandlung von parenteralen Antikoagulanzen auf Apixaban Accord (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 Accord*

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

#### *Umstellung von Apixaban Accord auf VKA-Therapie*

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

#### Ältere Patienten

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

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

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

- für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTet) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

- für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt) sollte Apixaban nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden.
- in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit NVAF sollten Patienten die niedrigere Dosis von 2x täglich 2,5 mg Apixaban erhalten.

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

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

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

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

#### Körpergewicht

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

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

#### Geschlecht

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

#### Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen

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

Bei Patienten, die bisher nicht mit Antikoagulanzen behandelt wurden, sollte der Ausschluss eines linken Vorhofthrombus mit einem bildgesteuerten Ansatz (z.B. transösophageale Echokardiographie (TEE) oder Computertomographie (CT)) vor der Kardioversion in Betracht gezogen werden, in Übereinstimmung mit bestehenden medizinischen Richtlinien.

Bei Patienten, die zuvor nicht mit Apixaban behandelt wurden, sollten 5 mg zweimal täglich für mindestens 2,5 Tage (5 Einzeldosen) vor der Kardioversion gegeben werden, um eine ausreichende Antikoagulation sicherzustellen (siehe Abschnitt 5.1). Das 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 Antikoagulationstherapie 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 Accord bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten zur Prophylaxe von Thromboembolien werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen

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

Falls Patienten keine ganzen Tabletten schlucken können, können Apixaban Accord Tabletten zerstoßen und in Wasser, 5% Glucose in Wasser (G5W) oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus gemischt werden und sofort eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Alternativ können die Apixaban Accord Tabletten auch zerstoßen und in 60 ml Wasser oder G5W gelöst werden und sofort über eine Magensonde verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Zerstoßene Apixaban Accord Tabletten sind in Wasser, G5W, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute, klinisch relevante Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind (siehe Abschnitt 5.2).

- Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien.
- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2), wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

##### Blutungsrisiko

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

Auch wenn eine Behandlung mit Apixaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann ein kalibrierter quantitativer anti-Faktor Xa Test in Ausnahmesituationen nützlich sein, wenn die Kenntnis der Apixaban-Exposition bei klinischen Entscheidungen hilfreich sein könnte, z.B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

Auf Grund des erhöhten Blutungsrisikos ist die gleichzeitige Anwendung mit anderen Antikoagulanzen 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 Accord 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 Accord eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

In einer klinischen Studie mit Patienten mit Vorhofflimmern erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure (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 einer klinischen 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 Antikoagulant (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 Klassifikation der ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis) für Apixaban (5,13% pro Jahr) vs. Placebo (2,04% pro Jahr) beobachtet.

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

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zum Gebrauch von Fibrinolytika zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls bei Patienten, die mit Apixaban behandelt werden, vor (siehe Abschnitt 4.5).

#### Patienten mit künstlichen Herzklappen

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

#### Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom

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

#### Operationen und invasive Eingriffe

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 Antikoagulanzen, einschließlich Apixaban Accord, 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 Accord begründet unterbrochen werden muss, sollte sie schnellstmöglich wieder aufgenommen werden.

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

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

#### Patienten mit aktiver Krebserkrankung

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

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

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

#### Ältere Patienten

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

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

#### Körpergewicht

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

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann zu einer Reduktion der Apixaban-Exposition um ca. 50% führen. In einer klinischen Studie mit Patienten mit Vorhofflimmern wurden eine verringerte Wirksamkeit und ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten, die Apixaban gleichzeitig mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp erhielten, im Vergleich zu Patienten, die nur Apixaban erhielten, beobachtet.

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

- in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit NVAf sowie in der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE sollte Apixaban nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden;
- für die Behandlung von TVT und die Behandlung von LE sollte Apixaban nicht eingesetzt werden, da die Wirksamkeit beeinträchtigt sein kann.

#### Laborparameter

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

#### Informationen über sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

#### Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp

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

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

Bei Wirkstoffen, die nicht als starke Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp gesehen werden (z.B. Amiodaron, Clarithromycin, Diltiazem, Fluconazol, Naproxen, Chinidin, Verapamil), ist zu erwarten, dass sie die Plasmakonzentration von Apixaban in geringerem Maße erhöhen. Es ist keine Dosisanpassung von Apixaban nötig, wenn es zusammen mit Wirkstoffen verabreicht wird, die keine starken Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp sind. So führte Diltiazem (360 mg einmal



täglich), das als mäßiger CYP3A4- und als schwacher P-gp-Inhibitor gilt, zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Apixaban um das 1,4-Fache und zu einer Erhöhung der  $C_{\max}$  um das 1,3-Fache. Naproxen (500 mg, Einmaldosis), ein Inhibitor von P-gp, aber nicht von CYP3A4, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC um das 1,5-Fache bzw. zu einer Erhöhung der mittleren  $C_{\max}$  um das 1,6-Fache. Clarithromycin (500 mg, zweimal täglich), ein Inhibitor von P-gp und ein starker Inhibitor von CYP3A4, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC um das 1,6 Fache und zu einer Erhöhung der mittleren  $C_{\max}$  um das 1,3 Fache.

#### Induktoren von CYP3A4 und P-gp

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban und Rifampicin, einem starken Induktor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einer Verminderung der mittleren Apixaban-AUC um 54% und der mittleren Apixaban- $C_{\max}$  um 42%. Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit anderen starken CYP3A4- und P-gp-Induktoren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann ebenfalls zu reduzierten Plasmakonzentrationen von Apixaban führen. Während der gleichzeitigen Behandlung mit solchen Arzneimitteln ist keine Dosisanpassung von Apixaban erforderlich, dennoch sollte Apixaban in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit NVAF sowie in der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nur mit Vorsicht gleichzeitig mit systemischen starken Induktoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp eingesetzt werden. Apixaban wird nicht empfohlen für die Behandlung von TVT und LE bei Patienten, die gleichzeitig systemisch mit starken Induktoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp behandelt werden, da die Wirksamkeit beeinträchtigt sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

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

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

Ungeachtet dieser Befunde kann es einzelne Personen mit einer stärker ausgeprägten pharmakodynamischen Antwort geben, wenn ein Thrombozytenaggregationshemmer gleichzeitig mit Apixaban verabreicht wird. Apixaban sollte bei gleichzeitiger Gabe von SSRI/SNRI, NSARs, ASS und/oder P2Y<sub>12</sub>-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 Produkte mit Apixaban nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Andere Begleittherapien

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

#### Wirkung von Apixaban auf andere Arzneimittel

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

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

#### *Digoxin*

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

#### *Naproxen*

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

#### *Atenolol*

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

#### Aktivkohle

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

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

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Apixaban bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (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 Accord hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Apixaban wurde in 4 Phase III Studien mit mehr als 15.000 Patienten untersucht: über 11.000 Patienten in NVAf-Studien und über 4.000 Patienten in VTET-Studien. Die mittlere Exposition betrug dabei 1,7 Jahre (NVAf). bzw. 221 Tage (VTET) (siehe Abschnitt 5.1).

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

In den beiden NVAf-Studien betrug die Gesamthäufigkeit von Nebenwirkungen, bei welchen es zu Blutungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Apixaban kam, 24,3% (Studie Apixaban vs. Warfarin) und 9,6% (Studie Apixaban vs. Acetylsalicylsäure). In der Apixaban-Warfarin-Vergleichsstudie betrug die Inzidenz schwerer (gem. ISTH-Kriterien) gastrointestinaler Blutungen (einschließlich Blutungen des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts und Rektalblutungen) 0,76%/Jahr in der Apixaban-Gruppe. Die Inzidenz schwerer (gem. ISTH-Kriterien) Blutungen am Auge betrug 0,18%/Jahr in der Apixaban-Gruppe.

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

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

**Tabelle 2: Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren (NVAf)</b>	<b>Behandlung von TVT und LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTET)</b>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
Anämie	Häufig	Häufig
Thrombozytopenie	Gelegentlich	Häufig
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		
Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion	Gelegentlich	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich*
Angioödem	Nicht bekannt	Nicht bekannt

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren (NVAF)</b>	<b>Behandlung von TVT und LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTet)</b>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
Gehirnblutung <sup>†</sup>	Gelegentlich	Selten
<i>Augenerkrankungen</i>		
Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung)	Häufig	Gelegentlich
<i>Gefäßerkrankungen</i>		
Blutungen, Hämatome	Häufig	Häufig
Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs)	Häufig	Gelegentlich
Intraabdominalblutung	Gelegentlich	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		
Epistaxis	Häufig	Häufig
Hämoptyse	Gelegentlich	Gelegentlich
Blutung der Atemwege	Selten	Selten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Übelkeit	Häufig	Häufig
Gastrointestinale Blutung	Häufig	Häufig
Hämorrhoidalblutung	Gelegentlich	Gelegentlich
Blutung im Mundraum	Gelegentlich	Häufig
Hämatochezie	Gelegentlich	Gelegentlich
Rektalblutung, Zahnfleischblutung	Häufig	Häufig
Retroperitoneale Blutung	Selten	Nicht bekannt
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		
Abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Asparat-Aminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin	Gelegentlich	Gelegentlich
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	Häufig	Häufig
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	Gelegentlich	Häufig
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		
Hautausschlag	Gelegentlich	Häufig
Erythema multiforme	Sehr selten	Nicht bekannt
Alopezie	Gelegentlich	Gelegentlich
Kutane Vaskulitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		
Muskelblutung	Selten	Gelegentlich
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		
Hämaturie	Häufig	Häufig
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		
Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung	Gelegentlich	Häufig
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Blutung an der Applikationsstelle	Gelegentlich	Gelegentlich

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren (NVAF)</b>	<b>Behandlung von TVT und LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTet)</b>
<i>Untersuchungen</i>		
Okkultes Blut positiv	Gelegentlich	Gelegentlich
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>		
Kontusion	Häufig	Häufig
Postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunktionsstelle und Blutung an der Kathetereinstichstelle), Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschließlich Hämatom an der Inzisionsstelle), intraoperative Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich
Traumatische Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich

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

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

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

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

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

Für Situationen, in denen die Umkehrung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder unkontrollierter Blutungen erforderlich ist, steht ein Arzneimittel zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4). Die Verabreichung von Prothrombinkonzentrat (PPSB) oder rekombinantem Faktor VIIa kann auch in Erwägung gezogen werden. Eine Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkungen von Apixaban, gezeigt durch Veränderungen im Thrombinbildungs-Assay, war in gesunden Probanden am Ende der Infusion offensichtlich und erreichte innerhalb von 4 Stunden nach dem Start einer 30-minütigen 4-Faktor PPSB-Infusion wieder Basiswerte. Allerdings liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von 4-Faktor PPSB Produkten zum Stillen von Blutungen bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor. Bislang liegen noch keine Erfahrungen mit der Anwendung von rekombinantem Faktor VIIa bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa und Titration kann in Abhängigkeit von der Verbesserung der Blutung erwogen werden.

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamischen 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 die beobachteten Veränderungen der Gerinnungsparameter gering und sehr variabel. Sie werden nicht zur Beurteilung der pharmakodynamischen Wirkungen von Apixaban empfohlen. Im Thrombinbildungs-Assay reduzierte Apixaban das endogene Thrombinpotential, ein Maß für die Thrombinbildung im menschlichen Plasma.

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

Die erwarteten Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität im Steady State sind in Tabelle 3 dargestellt. Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien erhalten, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 1,7-Fache. Bei Patienten, die Apixaban zur Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE einnehmen, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 2,2-Fache.

Tabelle 3: Erwartete Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität im Steady State				
	Apixaban C <sub>max</sub> (ng/ml)	Apixaban C <sub>min</sub> (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.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

#### ARISTOTLE Studie

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

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

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

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

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

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

Die wichtigsten sekundären Endpunkte (schwere Blutungen und Tod jeglicher Ursache) wurden entsprechend einer vorab festgelegten hierarchischen Test Strategie getestet, um den Typ-I-Fehler in der Studie möglichst niedrig zu halten. Statistisch signifikante Überlegenheit konnte auch für die wichtigsten sekundären Endpunkte (schwere Blutungen und Tod jeglicher Ursache) belegt werden (siehe Tabelle 5). Mit verbesserter INR-Kontrolle verringert sich die beobachtete Überlegenheit von Apixaban versus Warfarin in Bezug auf Tod jeglicher Ursache.



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

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

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

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

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

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

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

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

#### AVERROES Studie

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

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

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

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

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

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

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

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

† Sekundärer Endpunkt.

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

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

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

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

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

#### NVAF-Patienten mit ACS und/oder PCI

In die AUGUSTUS-Studie, eine offene, randomisierte, kontrollierte 2 x 2-faktorielle Studie, wurden 4614 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 1500 Patienten ein, die entweder nicht oder weniger als 48 Stunden mit oralen Antikoagulanzen vorbehandelt waren und für die eine Kardioversion für NVAf geplant waren. Die Patienten wurden 1:1 zu Apixaban oder zu Heparin/VKA zur Prophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen randomisiert. Eine elektrische und/oder medikamentöse Kardioversion wurde nach mindestens 5 Dosen von 5 mg zweimal täglich Apixaban (oder 2,5 mg zweimal täglich bei ausgewählten Patienten, siehe Abschnitt 4.2) oder, wenn eine frühere Kardioversion erforderlich war, mindestens 2 Stunden nach einer 10 mg-Aufsättigungsdosis (5 mg-Aufsättigungsdosis bei ausgewählten Patienten, siehe Abschnitt 4.2), durchgeführt. In der Apixaban-Gruppe erhielten 342 Patienten eine Aufsättigungsdosis (331 Patienten erhielten die 10 mg-Dosis und 11 Patienten erhielten die 5 mg-Dosis).

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

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

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

**Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTE)**

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

**AMPLIFY-Studie**

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

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

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

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Apixaban im primären Endpunkt (bestätigtes Wiederauftreten von symptomatischer VTE [nicht-tödlicher TVT oder nicht-tödlicher LE] oder VTE-bedingter Tod) der Behandlung mit Enoxaparin/Warfarin nicht unterlegen war (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der AMPLIFY-Studie**

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

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

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

Der primäre Sicherheitsendpunkt war das Auftreten schwerer Blutungen. Apixaban war Enoxaparin/Warfarin in dieser Studie im primären Sicherheitsendpunkt signifikant überlegen [Relatives Risiko 0,31; 95% CI (0,17; 0,55), p-Wert <0,0001] (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9: Ergebnisse für Blutungen in der AMPLIFY-Studie**

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

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

#### AMPLIFY-EXT-Studie

In der AMPLIFY-EXT-Studie wurden insgesamt 2.482 Patienten, die eine 6 bis 12 monatige initiale antikoagulatorische Behandlung beendet hatten, randomisiert, um entweder Apixaban 2,5 mg (2x täglich oral), Apixaban 5 mg (2x täglich oral) oder Placebo für 12 Monate zu erhalten. Davon haben 836 Patienten (33,7%) bereits an der AMPLIFY-Studie teilgenommen bevor sie in die AMPLIFY-EXT-Studie eingeschlossen wurden. Das mittlere Alter betrug 56,7 Jahre und 91,7% der randomisierten Patienten hatten unprovizierte VTE-Ereignisse.

In dieser Studie waren beide Apixaban-Dosierungen dem Placebo im primären Endpunkt symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder Tod jeglicher Ursache statistisch signifikant überlegen (siehe Tabelle 10).

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

	<b>Apixaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Placebo</b>	<b>Relatives Risiko (95% KI)</b>	
	<b>2,5 mg (N=840)</b>	<b>5,0 mg (N=813)</b>	<b>(N=829)</b>	<b>Apix 2,5 mg vs. Placebo</b>	<b>Apix 5,0 mg vs. Placebo</b>
	n (%)				
rezidivierende VTE oder Tod jeglicher Ursache	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>‡</sup>
TVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
LE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Tod 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 Kardiovaskulä r-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 <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
nicht-tödliche LE <sup>†</sup>	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)

<sup>‡</sup>p-Wert <0,0001

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

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

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

Der primäre Sicherheitsendpunkt war das Auftreten schwerer Blutungen während der Behandlungsphase. In dieser Studie war das Auftreten von schweren Blutungen in beiden Apixaban-Dosierungen nicht statistisch unterschiedlich zu Placebo. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten von schweren + CRNM-Blutungen, leichten Blutungen oder allen Blutungen zwischen dem Apixaban 2,5 mg Arm und dem Placebo-Arm (siehe Tabelle 11).

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

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

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

#### Kinder und Jugendliche

Es liegt kein zugelassenes Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche vor (siehe Abschnitt 4.2).

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

In der PREVAPIX-ALL-Studie wurden insgesamt 512 Patienten im Alter von  $\geq 1$  bis  $< 18$  Jahren mit neu diagnostizierter ALL oder neu diagnostiziertem LL, die sich einer Induktionstherapie, 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 12). 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 12: Apixaban-Dosierung in der PREVAPIX-ALL-Studie**

<b>Gewichtsspanne</b>	<b>Dosisschema</b>
6 bis $< 10,5$ kg	0,5 mg, 2 x täglich
10,5 bis $< 18$ kg	1 mg, 2 x täglich
18 bis $< 25$ kg	1,5 mg, 2 x täglich
25 bis $< 35$ kg	2 mg, 2 x täglich
$\geq 35$ 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 13). 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 13: Apixaban-Dosierung in der SAXOPHONE-Studie**

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

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

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

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Apixaban beträgt bei Dosierungen bis zu 10 mg etwa 50%. Apixaban wird rasch resorbiert und die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) wird 3 bis 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht. Bei einer Dosis von 10 mg hat die Einnahme zusammen mit Nahrung



keinen Einfluss auf die AUC oder die  $C_{\max}$  von Apixaban. Apixaban kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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

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

Nach der Verabreichung einer zerstoßenen 5 mg Apixaban Tablette, welche in 60 ml G5W gelöst und über eine Magensonde zugeführt wurde, war die Exposition vergleichbar mit der Exposition wie sie in anderen klinischen Studien zu sehen war, in welchen gesunde Probanden eine einzelne 5 mg Apixaban Tabletten-Dosis einnahmen.

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

#### Verteilung

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

#### Biotransformation und Elimination

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

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

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

#### Ältere Patienten

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

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

#### Geschlecht

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

#### Ethnische Zugehörigkeit

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

#### Körpergewicht

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

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

In der Milch bei Ratten wurde ein hohes Verhältnis zwischen der Konzentration in der Milch und der Plasmakonzentration in den Muttertieren ( $C_{\max}$  ca. 8, AUC ca. 30) festgestellt, möglicherweise aufgrund eines aktiven Transportes in die Milch.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tablettenkern:

Lactose  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Natriumdodecylsulfat  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug:

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen sind mit 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 und 200 Filmtabletten verfügbar.

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen sind als perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 und 168 x 1 Filmtablette verfügbar.

HDPE-Flasche mit kindersicherem Polypropylen-Schraubdeckel mit 60, 100, 168, 180, 200 und 1000 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

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

EU/1/20/1458/021  
EU/1/20/1458/023  
EU/1/20/1458/024  
EU/1/20/1458/026  
EU/1/20/1458/028  
EU/1/20/1458/030  
EU/1/20/1458/032  
EU/1/20/1458/034  
EU/1/20/1458/044  
EU/1/20/1458/046

EU/1/20/1458/022  
EU/1/20/1458/025  
EU/1/20/1458/027  
EU/1/20/1458/029  
EU/1/20/1458/031  
EU/1/20/1458/033  
EU/1/20/1458/045

EU/1/20/1458/035  
EU/1/20/1458/036  
EU/1/20/1458/037  
EU/1/20/1458/038  
EU/1/20/1458/039  
EU/1/20/1458/040

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juli 2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

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

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

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Polen

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare single member S.A.  
64th Km National Road Athens, Lamia,  
Schimatari, 32009,  
Griechenland

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

#### • **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) stellt sicher, dass alle Ärzte, von denen zu erwarten ist, dass sie Apixaban verschreiben, mit folgenden Schulungsmaterial versorgt werden:

- Fachinformation
- Leitfaden für den verschreibenden Arzt
- Patientenausweis

Wichtigste Elemente des Leitfadens für Verordner

- Detaillierte Angaben zu Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko
- Empfehlungen zu Dosen und Richtlinien für das Dosierungsschema für die verschiedenen Indikationen
- Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Risikopatienten, einschließlich Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
- Hinweise zur Umstellung von oder auf Apixaban Accord Behandlung
- Hinweise zu Operationen und invasiven Eingriffen, einschließlich zu begrenzter Unterbrechung der Therapie
- Vorgehensweise bei Überdosierung und Blutungen
- Einsatz von Blutgerinnungstests und deren Interpretation
- Dass alle Patienten mit einem Patientenausweis ausgestattet und über Folgendes beraten werden sollten:
  - Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist
  - Die Bedeutung der Compliance
  - Die Notwendigkeit, den Patientenausweis zu jeder Zeit bei sich zu tragen
  - Die Notwendigkeit, vor jeglicher Operation oder invasivem Eingriff den behandelnden Arzt auf die Einnahme von Apixaban Accord hinzuweisen.

Wichtigste Elemente des Patientenausweises:

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

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON DER EINZELDOSIS-PACKUNG 2,5 mg**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Apixaban Accord 2,5 mg Filmdabletten  
Apixaban

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmdablette enthält 2,5 mg Apixaban.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Natrium. Für weitere Information siehe Gebrauchsinformation.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

##### **Filmdablette**

10 Filmdabletten  
14 Filmdabletten  
20 Filmdabletten  
28 Filmdabletten  
56 Filmdabletten  
60 Filmdabletten  
100 Filmdabletten  
112 Filmdabletten  
168 Filmdabletten  
200 Filmdabletten

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1458/001  
EU/1/20/1458/003  
EU/1/20/1458/004  
EU/1/20/1458/006  
EU/1/20/1458/008  
EU/1/20/1458/010  
EU/1/20/1458/012  
EU/1/20/1458/014  
EU/1/20/1458/041  
EU/1/20/1458/043

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN</b>
--

<b>BLISTERPACKUNG FÜR EINZELDOSIS-PACKUNG 2,5 mg</b>
--

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
---

Apixaban Accord 2,5 mg Tabletten

Apixaban

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--

Accord

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

EXP

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Lot

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON FÜR EINZELDOSIS-PACKUNG 5 mg

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apixaban Accord 5 mg Filmtabletten  
Apixaban

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 5 mg Apixaban.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Natrium. Für weitere Information siehe Gebrauchsinformation.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

##### Filmtabletten

10 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
20 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
112 Filmtabletten  
168 Filmtabletten  
200 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1458/021  
EU/1/20/1458/023  
EU/1/20/1458/024  
EU/1/20/1458/026  
EU/1/20/1458/028  
EU/1/20/1458/030  
EU/1/20/1458/032  
EU/1/20/1458/034  
EU/1/20/1458/044  
EU/1/20/1458/046

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Apixaban Accord 5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN



<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN</b>
--

<b>BLISTERPACKUNG FÜR EINZELDOSIS-PACKUNG 5 mg</b>
--

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
---

Apixaban Accord 5 mg Tabletten

Apixaban

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--

Accord

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

EXP

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Lot

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER EINZELDOSIS-PACKUNG MIT BLISTERPACKUNGEN ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN 2,5 mg**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Apixaban Accord 2,5 mg Filmtabletten  
Apixaban

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Apixaban.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Natrium. Für weitere Information siehe Gebrauchsinformation.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette  
10 x 1 Filmtablette  
20 x 1 Filmtablette  
28 x 1 Filmtablette  
56 x 1 Filmtablette  
60 x 1 Filmtablette  
100 x 1 Filmtablette  
168 x 1 Filmtablette

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1458/002  
EU/1/20/1458/005  
EU/1/20/1458/007  
EU/1/20/1458/009  
EU/1/20/1458/011  
EU/1/20/1458/013  
EU/1/20/1458/042

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN 2,5 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Apixaban Accord 2,5 mg Tabletten

Apixaban

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Accord

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON DER EINZELDOSIS-PACKUNG MIT BLISTERPACKUNGEN ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN 5 mg

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apixaban Accord 5 mg Filmtabletten  
Apixaban

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 5 mg Apixaban.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Information siehe Gebrauchsinformation.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

10 x 1 Filmtablette

20 x 1 Filmtablette

28 x 1 Filmtablette

56 x 1 Filmtablette

60 x 1 Filmtablette

100 x 1 Filmtablette

168 x 1 Filmtablette

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

<b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDE ABFALLMATERIALIEN</b>
---

<b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
---

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

<b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b>
--------------------------------

EU/1/20/1458/022  
EU/1/20/1458/025  
EU/1/20/1458/027  
EU/1/20/1458/029  
EU/1/20/1458/031  
EU/1/20/1458/033  
EU/1/20/1458/045

<b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
-------------------------------

Ch.-B.

<b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b>
-------------------------------

<b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b>
--------------------------------------

<b>16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT</b>
--------------------------------------

Apixaban Accord 5 mg

<b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b>
---

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN 5 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Apixaban Accord 5 mg Tabletten

Apixaban

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Accord

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON DER FLASCHEN-VERPACKUNG 2,5 mg

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apixaban Accord 2,5 mg Filmtabletten  
Apixaban

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Apixaban.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Natrium. Für weitere Information siehe Gebrauchsinformation.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

60 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
168 Filmtabletten  
180 Filmtabletten  
200 Filmtabletten  
1000 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG



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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1458/015  
EU/1/20/1458/016  
EU/1/20/1458/017  
EU/1/20/1458/018  
EU/1/20/1458/019  
EU/1/20/1458/020

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### LABEL FOR BOTTLE PACK 2,5 mg

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apixaban Accord 2,5 mg Tabletten  
Apixaban

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Apixaban.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Natrium. Für weitere Information siehe Gebrauchsinformation.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

60 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
168 Filmtabletten  
180 Filmtabletten  
200 Filmtabletten  
1000 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

<b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b>
--

<b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
---

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

<b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b>
--------------------------------

EU/1/20/1458/015  
EU/1/20/1458/016  
EU/1/20/1458/017  
EU/1/20/1458/018  
EU/1/20/1458/019  
EU/1/20/1458/020

<b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
-------------------------------

Ch.-B.

<b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b>
-------------------------------

<b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b>
--------------------------------------

<b>16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT</b>
--------------------------------------

<b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b>
---

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON DER FLASCHEN-VERPACKUNG 5 mg

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apixaban Accord 5 mg Filmtabletten  
Apixaban

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 5 mg Apixaban.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Natrium. Für weitere Information siehe Gebrauchsinformation.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

60 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
168 Filmtabletten  
180 Filmtabletten  
200 Filmtabletten  
1000 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

<b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b>
--

<b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
---

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

<b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b>
--------------------------------

EU/1/20/1458/035  
EU/1/20/1458/036  
EU/1/20/1458/037  
EU/1/20/1458/038  
EU/1/20/1458/039  
EU/1/20/1458/040

<b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
-------------------------------

Ch.-B.

<b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b>
-------------------------------

<b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b>
--------------------------------------

<b>16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT</b>
--------------------------------------

Apixaban Accord 5 mg

<b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b>
---

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****ETIKETT FÜR FLASCHEN-VERPACKUNG 5 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Apixaban Accord 5 mg Tabletten  
Apixaban

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 5 mg Apixaban.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Natrium. Für weitere Information siehe Gebrauchsinformation.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette  
60 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
168 Filmtabletten  
180 Filmtabletten  
200 Filmtabletten  
1000 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

<b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b>
--

<b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
---

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

<b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b>
--------------------------------

EU/1/20/1458/035  
EU/1/20/1458/036  
EU/1/20/1458/037  
EU/1/20/1458/038  
EU/1/20/1458/039  
EU/1/20/1458/040

<b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
-------------------------------

Ch.-B.

<b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b>
-------------------------------

<b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b>
--------------------------------------

<b>16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT</b>
--------------------------------------

<b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b>
---

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

<b>PATIENTENPASS</b>
----------------------

## **Apixaban Accord (Apixaban)**

### **Patientenausweis**

**Tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich**

**Zeigen Sie diesen Ausweis Ihrem Apotheker, Ihrem Zahnarzt und allen Ärzten, die Sie behandeln.**

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

**Bitte füllen Sie diesen Abschnitt aus oder bitten Sie Ihren Arzt darum**

Name:

Geburtsdatum:

Indikation:

Dosierung: ..... mg 2x täglich

Name des Arztes:

Telefonnummer des Arztes:

### **Information für Patienten**

- Nehmen Sie Apixaban Accord regelmäßig nach den Anweisungen Ihres Arztes ein. Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die Tablette, sobald Sie es bemerken, und setzen Sie danach die Einnahme wie gewohnt fort.
- Brechen Sie die Behandlung mit Apixaban Accord nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da bei Ihnen das Risiko eines Schlaganfalls oder anderer Komplikationen besteht.
- Apixaban Accord hilft, Ihr Blut zu verdünnen. Dies kann jedoch das Risiko für Blutungen erhöhen.
- Anzeichen und Symptome von Blutungen können Blutergüsse oder Einblutungen unter der Haut, Teerstuhl, Blut im Urin, Nasenbluten, Schwindel, Müdigkeit, Blässe, Schwäche, plötzliche starke Kopfschmerzen, Abhusten von Blut oder blutiges Erbrechen sein.
- **Suchen Sie umgehend einen Arzt auf**, falls bei Ihnen eine Blutung nicht selbständig aufhört.
- Falls bei Ihnen eine Operation oder ein invasiver Eingriff notwendig sein sollte, informieren Sie vor der Operation Ihren behandelnden Arzt, dass Sie Apixaban Accord einnehmen.

### **Information für Arzt und Apotheker**

- Apixaban Accord (Apixaban) ist ein orales Antikoagulans, das durch die direkte, selektive Hemmung des Blutgerinnungsfaktors Xa wirkt.
- Apixaban Accord kann das Risiko für Blutungen erhöhen. Im Falle einer schweren Blutung ist die Behandlung mit Apixaban Accord unverzüglich abubrechen.
- Die Behandlung mit Apixaban Accord erfordert keine Routineüberwachung der Exposition. Ein kalibrierter quantitativer anti-Faktor Xa Test kann in Ausnahmesituationen, z.B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen, nützlich sein (Prothrombinzeit (PT), International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) Gerinnungstests sind nicht empfohlen) - siehe Fachinformation.
- Ein Arzneimittel zur Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität von Apixaban steht zur Verfügung.



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Apixaban Accord 2,5 mg Filmdoubletten**

Apixaban

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

#### **1. Was ist Apixaban Accord und wofür wird es angewendet?**

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

Apixaban Accord wird bei Erwachsenen eingesetzt:

- um die Bildung von Blutgerinnseln (tiefe Venenthrombose [TVT]) nach einer Hüftgelenks- oder Kniegelenkersatzoperation zu verhindern. Nach einer derartigen Operation an Hüfte oder Knie haben Sie möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Blutgerinnsel in Ihren Beinvenen zu entwickeln. Dies kann zu einem schmerzhaften oder schmerzlosen Anschwellen der Beine führen. Wenn ein Blutgerinnsel aus Ihrem Bein in Ihre Lunge gelangt, kann es den Blutfluss blockieren und Luftnot mit oder ohne Schmerzen in der Brust verursachen. Eine solche Erkrankung (Lungenembolie) kann lebensbedrohlich sein und erfordert sofortige ärztliche Behandlung.
- um die Bildung von Blutgerinnseln im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) und mindestens einem weiteren Risikofaktor zu verhindern. Blutgerinnsel können sich lösen, zum Gehirn wandern und dort einen Schlaganfall verursachen oder zu anderen Organen wandern und dort den normalen Blutzufluss behindern (dies wird auch systemische Embolie genannt). Ein Schlaganfall kann lebensbedrohlich sein und erfordert sofortige ärztliche Behandlung.
- zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge (Lungenembolie) sowie um die erneute Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Beine und/oder Lunge zu verhindern.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Apixaban Accord beachten?

### Apixaban Accord darf nicht eingenommen werden, wenn

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

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn einer dieser Faktoren bei Ihnen zutrifft:

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

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Apixaban Accord ist erforderlich:

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

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

### Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.

### Einnahme von Apixaban Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

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

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkungen von Apixaban Accord verstärken und die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Blutung erhöhen:

- bestimmte **Arzneimittel gegen Pilzinfektionen** (z.B. Ketoconazol)
- bestimmte **gegen Viren wirksame Arzneimittel gegen HIV/AIDS** (z.B. Ritonavir)
- andere **Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung** (z.B. Enoxaparin)
- **entzündungshemmende oder schmerzlindernde Arzneimittel** (z.B. Acetylsalicylsäure oder Naproxen). Sie haben ein besonders erhöhtes Blutungsrisiko, wenn Sie über 75 Jahre alt sind und Acetylsalicylsäure einnehmen.
- **Arzneimittel gegen hohen Blutdruck und Herzprobleme** (z.B. Diltiazem)
- **Antidepressiva**, die als **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** oder **Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer** bezeichnet werden

Die folgenden Arzneimittel könnten die Wirkung von Apixaban Accord (der Bildung von Blutgerinnseln vorzubeugen) vermindern:

- **Arzneimittel gegen Epilepsie oder Krampfanfälle** (z.B. Phenytoin)
- **Johanniskraut** (ein pflanzliches Mittel gegen Depression)
- **Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose oder anderen Infektionen** (z.B. Rifampicin)

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

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

Die Auswirkungen von Apixaban Accord auf eine Schwangerschaft und das ungeborene Kind sind nicht bekannt. Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

**Informieren Sie Ihren Arzt sofort**, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden.

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

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

### **Apixaban Accord enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium.**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

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

### 3. Wie ist Apixaban Accord einzunehmen?

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

#### Dosis

Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser. Apixaban Accord kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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

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

#### Anleitung für das Zerstoßen:

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

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

#### Nehmen Sie Apixaban Accord wie folgt ein:

##### Zur Verhinderung der Blutgerinnselbildung nach einer Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatzoperation.

Die empfohlene Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Apixaban Accord 2,5 mg, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.

Sie sollten die erste Tablette 12 bis 24 Stunden nach Ihrer Operation einnehmen.

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

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

##### Zur Verhinderung der Blutgerinnselbildung im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen und mindestens einem weiteren Risikofaktor.

Die empfohlene Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Apixaban Accord **5 mg**.

Die empfohlene Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Apixaban Accord **2,5 mg**, wenn:

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

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

#### Zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge

Die empfohlene Dosis beträgt **zwei Tabletten** Apixaban Accord **5 mg** 2 x täglich für die ersten 7 Tage, z.B. zwei Tabletten morgens und zwei Tabletten abends.

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

#### Zur Verhinderung einer erneuten Bildung von Blutgerinnseln nach einer Behandlung von 6 Monaten

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette Apixaban Accord **2,5 mg** 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

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

##### *- Umstellung von Apixaban Accord auf gerinnungshemmende Arzneimittel*

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

##### *- Umstellung von einem gerinnungshemmenden Arzneimittel auf Apixaban Accord*

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

##### *- Umstellung von gerinnungshemmenden Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin) auf Apixaban Accord*

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

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

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

#### **Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen**

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

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Apixaban Accord eingenommen haben, als Sie sollten**

**Informieren Sie Ihren Arzt sofort**, wenn Sie mehr als die verschriebene Dosis dieses Arzneimittels eingenommen haben. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, auch wenn keine Tabletten mehr in der Packung sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Apixaban Accord eingenommen haben als empfohlen, kann bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen. Wenn es zu einer Blutung kommt, kann unter Umständen

eine Operation, die Gabe von Bluttransfusionen oder eine andere Behandlung, die die Anti-Faktor Xa-Aktivität aufhebt, erforderlich werden.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Apixaban Accord vergessen haben**

- Nehmen Sie die Tablette, sobald Sie sich daran erinnern, und:
  - nehmen Sie die nächste Tablette Apixaban Accord zur üblichen Zeit ein,
  - danach setzen Sie die Einnahme wie normal fort.

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

#### **Wenn Sie die Einnahme von Apixaban Accord abbrechen**

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

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

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

Die nachfolgenden Nebenwirkungen sind bekannt bei der Einnahme von Apixaban Accord zur Vermeidung der Bildung von Blutgerinnseln nach einer Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatzoperation.

#### **Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann
- Blutungen einschließlich:
  - Blutergüsse und Schwellungen
- Übelkeit (Unwohlsein)

#### **Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut (was die Blutgerinnung beeinflussen kann)
- Blutungen:
  - kommen nach Ihrer Operation vor einschließlich Blutergüssen und Schwellungen, Austritt von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde/dem Operationsschnitt (Wundsekretion) oder Injektionsstelle
  - im Magen, Darm oder helles/rotes Blut im Stuhl
  - Blut im Urin
  - Nasenbluten
  - aus der Vagina
- niedriger Blutdruck mit möglichem Schwächegefühl und beschleunigtem Herzschlag
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine gestörte Leberfunktion

- den Anstieg bestimmter Leberenzyme
- erhöhte Bilirubin-Werte, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, das zu einer Gelbfärbung der Haut und der Augen führen kann.
- Juckreiz

#### **Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

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

#### **Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

- Blutungen:
  - im Gehirn oder in der Wirbelsäule
  - in Lunge und Rachen
  - im Mund
  - in den Bauch oder den Raum hinter der Bauchhöhle.
  - von einer Hämorrhoid
  - nachgewiesen in Tests, die Blut im Stuhl oder im Urin anzeigen
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (zentrale dunkle Flecken, umgeben von einem helleren Bereich, mit einem dunklen Ring um den Rand) (*Erythema multiforme*).
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), die zu Hautausschlag oder spitzen, flachen, roten, runden Flecken unter der Hautoberfläche oder Blutergüssen führen können.

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

#### **Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Blutungen einschließlich:

- in den Augen
- im Magen- oder Darm
- aus dem Enddarm (Mastdarm)
- Blut im Urin
- Nasenbluten
- Zahnfleischbluten
- Blutergüsse und Schwellungen
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann
- niedriger Blutdruck mit möglichem Schwächegefühl und beschleunigtem Herzschlag
- Übelkeit (Unwohlsein)
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT)

#### **Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Blutungen:

- im Gehirn oder in der Wirbelsäule
- im Mund oder Blut im Speichel beim Husten



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

**Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Blutungen:
  - in Lunge und Rachen
  - in den Raum hinter der Bauchhöhle
  - in einen Muskel

**Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (zentrale dunkle Flecken, umgeben von einem helleren Bereich, mit einem dunklen Ring um den Rand) (*Erythema multiforme*).

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), die zu Hautausschlag oder spitzen, flachen, roten, runden Flecken unter der Hautoberfläche oder Blutergüssen führen können.

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

**Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Blutungen einschließlich:

- Nasenbluten
- Zahnfleischbluten
- Blut im Urin
- Blutergüsse und Schwellungen

- Blutungen im Magen, im Darm, aus dem Enddarm (Mastdarm)
- im Mund
- aus der Vagina
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann
- verminderte Anzahl von Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut (was die Blutgerinnung beeinflussen kann)
- Übelkeit (Unwohlsein)
- Hautausschlag
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) oder Alanin-Aminotransferase (ALT)

#### **Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

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

#### **Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Blutungen:
- im Gehirn oder in der Wirbelsäule
  - in der Lunge

#### **Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

- Blutungen:
  - in den Bauch oder den Raum hinter der Bauchhöhle
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (zentrale dunkle Flecken, umgeben von einem helleren Bereich, mit einem dunklen Ring um den Rand) (*Erythema multiforme*).
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), die zu Hautausschlag oder spitzen, flachen, roten, runden Flecken unter der Hautoberfläche oder Blutergüssen führen können.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

## 5. Wie ist Apixaban Accord aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Apixaban Accord enthält

- Der Wirkstoff ist Apixaban. Jede Tablette enthält 2,5 mg Apixaban.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: **Lactose (siehe Abschnitt 2)**, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat
  - Filmüberzug: **Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2)**, Hypromellose, Titanidioxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

### Wie Apixaban Accord aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind gelb, rund und beidseitig gewölbt, mit der Prägung „IU1“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen sind mit 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 und 200 Filmtabletten verfügbar.

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen sind als perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 und 168 x 1 Filmtablette verfügbar.

HDPE-Flasche mit kindersicherem Polypropylen-Schraubdeckel mit 60, 100, 168, 180, 200 und 1000 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Patientenausweis: Hinweise zur Benutzung

In der Apixaban Accord-Packung ist neben der Packungsbeilage ein Patientenausweis enthalten oder Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise einen ähnlichen Ausweis geben.

Dieser Patientenausweis enthält wichtige Informationen für Sie und soll andere Ärzte darauf hinweisen, dass Sie Apixaban Accord einnehmen. **Tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich.**

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

#### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

##### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

##### **Hersteller**

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Polen

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare single member S.A.  
64th Km National Road Athens, Lamia,  
Schimatari, 32009,  
Griechenland

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

#### **Weitere Informationsquellen**

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

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Apixaban Accord 5 mg Filmtabletten

Apixaban

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

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

#### 1. Was ist Apixaban Accord und wofür wird es angewendet?

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

Apixaban Accord wird bei Erwachsenen eingesetzt:

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

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Apixaban Accord beachten?

**Apixaban Accord darf nicht eingenommen werden, wenn**

- Sie **allergisch** gegen Apixaban oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- Sie **übermäßig bluten**
- Sie an einer **Erkrankung eines Körperorgans** leiden, die das Risiko einer schweren Blutung erhöht (z.B. ein **bestehendes oder kürzlich abgeheiltes Geschwür** in Ihrem Magen-Darm-Trakt oder eine **kürzlich aufgetretene Blutung im Gehirn**)
- Sie eine **Lebererkrankung** haben, die mit einer verstärkten Blutungsneigung einhergeht (hepatische Koagulopathie)

- Sie ein **Arzneimittel zum Schutz vor Blutgerinnseln einnehmen** (z.B. Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran oder Heparin) außer bei einer Umstellung der gerinnungshemmenden Behandlung, wenn bei Ihnen ein venöser oder arterieller Zugang vorliegt, dessen Durchgängigkeit mit Heparin erhalten wird oder wenn ein Schlauch in Ihr Blutgefäß eingeführt wird (Katheterablation), um einen unregelmäßigen Herzschlag (Arrhythmie) zu behandeln.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn einer dieser Faktoren bei Ihnen zutrifft:

- erhöhtes **Blutungsrisiko** z.B.:
  - durch eine **Blutgerinnungsstörung**, einschließlich Erkrankungen, die eine verminderte Funktionsfähigkeit der Blutplättchen verursachen
  - durch **sehr stark erhöhten Blutdruck**, der durch medizinische Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann
  - wenn Sie älter als 75 Jahre sind
  - wenn Sie 60 kg oder weniger wiegen
- wenn Sie an **einer schweren Nierenerkrankung leiden oder dialysiert werden**
- **Leberprobleme oder Leberprobleme in der Vergangenheit**  
Bei Patienten mit Anzeichen einer veränderten Leberfunktion wird dieses Arzneimittel nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden
- wenn Sie eine **künstliche Herzklappe** haben
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus Ihren Lungen zu entfernen

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

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Apixaban Accord ist erforderlich:

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

## Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.

## Einnahme von Apixaban Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

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

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkungen von Apixaban Accord verstärken und die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Blutung erhöhen:

- bestimmte **Arzneimittel gegen Pilzinfektionen** (z.B. Ketoconazol)
- bestimmte **gegen Viren wirksame Arzneimittel gegen HIV/AIDS** (z.B. Ritonavir)
- andere **Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung** (z.B. Enoxaparin)

- **entzündungshemmende** oder **schmerzlindernde Arzneimittel** (z.B. Acetylsalicylsäure oder Naproxen). Sie haben ein besonders erhöhtes Blutungsrisiko, wenn Sie über 75 Jahre alt sind und Acetylsalicylsäure einnehmen.
- **Arzneimittel gegen hohen Blutdruck und Herzprobleme** (z.B. Diltiazem)
- **Antidepressiva**, die als **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** oder **Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer** bezeichnet werden

Die folgenden Arzneimittel könnten die Wirkung von Apixaban Accord (der Bildung von Blutgerinnseln vorzubeugen) vermindern:

- **Arzneimittel gegen Epilepsie oder Krampfanfälle** (z.B. Phenytoin)
- **Johanniskraut** (ein pflanzliches Mittel gegen Depression)
- **Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose oder anderen Infektionen** (z.B. Rifampicin)

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

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

Die Auswirkungen von Apixaban Accord auf eine Schwangerschaft und das ungeborene Kind sind nicht bekannt. Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

**Informieren Sie Ihren Arzt sofort**, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden.

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

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

### **Apixaban Accord enthält Lactose (eine Zuckerart) und Natrium.**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

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

## **3. Wie ist Apixaban Accord einzunehmen?**

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

### **Dosis**

Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser. Apixaban Accord kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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

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

#### **Anleitung für das Zerstoßen:**

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

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

#### **Nehmen Sie Apixaban Accord wie folgt ein:**

Zur Verhinderung der Blutgerinnselformung im Herzen bei Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen und mindestens einem weiteren Risikofaktor.

Die empfohlene Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Apixaban Accord **5 mg**.

Die empfohlene Dosis beträgt 2 x täglich eine Tablette Apixaban Accord **2,5 mg**, wenn:

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

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge

Die empfohlene Dosis beträgt **zwei Tabletten** Apixaban Accord **5 mg** 2 x täglich für die ersten 7 Tage, z.B. zwei Tabletten morgens und zwei Tabletten abends.

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

Zur Verhinderung einer erneuten Bildung von Blutgerinnseln nach einer Behandlung von 6 Monaten

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette Apixaban Accord **2,5 mg** 2 x täglich, z.B. eine Tablette morgens und eine Tablette abends.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

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

- *Umstellung von Apixaban Accord auf gerinnungshemmende Arzneimittel*



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

*- Umstellung von einem gerinnungshemmenden Arzneimittel auf Apixaban Accord*

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

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

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

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

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

### **Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen**

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

### **Wenn Sie eine größere Menge von Apixaban Accord eingenommen haben, als Sie sollten**

**Informieren Sie Ihren Arzt sofort**, wenn Sie mehr als die verschriebene Dosis dieses Arzneimittels eingenommen haben. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, auch wenn keine Tabletten mehr in der Packung sind.

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

### **Wenn Sie die Einnahme von Apixaban Accord vergessen haben**

- Nehmen Sie die Tablette, sobald Sie sich daran erinnern, und:
  - nehmen Sie die nächste Tablette Apixaban Accord zur üblichen Zeit ein,
  - danach setzen Sie die Einnahme wie normal fort.

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

### **Wenn Sie die Einnahme von Apixaban Accord abbrechen**

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

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

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

##### **Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Blutungen einschließlich:

- in den Augen
- im Magen- oder Darm
- aus dem Enddarm (Mastdarm)
- Blut im Urin
- Nasenbluten
- Zahnfleischbluten
- Blutergüsse und Schwellungen
- Anämie, die Müdigkeit und Blässe verursachen kann
- niedriger Blutdruck mit möglichem Schwächegefühl und beschleunigtem Herzschlag
- Übelkeit (Unwohlsein)
- Blutuntersuchungen können folgende Störungen aufdecken:
  - eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT)

##### **Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Blutungen:

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

### **Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Blutungen:
  - in Lunge und Rachen
  - in den Raum hinter der Bauchhöhle
  - in einen Muskel

### **Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (zentrale dunkle Flecken, umgeben von einem helleren Bereich, mit einem dunklen Ring um den Rand) (*Erythema multiforme*).

### **Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), die zu Hautausschlag oder spitzen, flachen, roten, runden Flecken unter der Hautoberfläche oder Blutergüssen führen können.

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

### **Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Blutungen einschließlich:

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

### **Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

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

#### **Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Blutungen:
  - im Gehirn oder in der Wirbelsäule
  - in der Lunge

#### **Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

- Blutungen:
  - in den Bauch oder den Raum hinter der Bauchhöhle
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (zentrale dunkle Flecken, umgeben von einem helleren Bereich, mit einem dunklen Ring um den Rand) (Erythema multiforme).
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis), die zu Hautausschlag oder spitzen, flachen, roten, runden Flecken unter der Hautoberfläche oder Blutergüssen führen können.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

### **5. Wie ist Apixaban Accord aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Apixaban Accord enthält

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

### Wie Apixaban Accord aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind pink, oval und beidseitig gewölbt, mit der Prägung „IU2“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen sind mit 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 und 200 Filmtabletten verfügbar.

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen sind als perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 und 168 x 1 Filmtablette verfügbar.

HDPE-Flasche mit kindersicherem Polypropylen-Schraubdeckel mit 60, 100, 168, 180, 200 und 1000 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Patientenausweis: Hinweise zur Benutzung

In der Apixaban Accord-Packung ist neben der Packungsbeilage ein Patientenausweis enthalten oder Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise einen ähnlichen Ausweis geben.

Dieser Patientenausweis enthält wichtige Informationen für Sie und soll andere Ärzte darauf hinweisen, dass Sie Apixaban Accord einnehmen. **Tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich.**

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

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**Hersteller**

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Polen

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare single member S.A.  
64th Km National Road Athens, Lamia,  
Schimatari, 32009,  
Griechenland

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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