



Bristol-Myers Squibb



ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Apixaban.

Sonstige Bestandteile:

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosis ELIQUIS ist 2,5 mg, zweimal täglich eingenommen. Die erste Gabe sollte 12 bis 24 Stunden nach der Operation erfolgen.

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

Bei Patienten mit einer Hüftgelenkersatzoperation:

Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 32 bis 38 Tage.

Bei Patienten mit einer Kniegelenkersatzoperation:

Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 10 bis 14 Tage.

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte der Patient ELIQUIS sofort einnehmen und danach mit der zweimal täglichen Einnahme wie zuvor fortfahren.

Die Umstellung der Behandlung von parenteralen Antikoagulanzen auf Apixaban (und umgekehrt) kann bei der nächsten planmäßigen Dosis erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min oder für Patienten unter Dialyse vorliegen, wird Apixaban bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Begrenzte klinische Daten bei Patienten mit schwerer (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) Nierenfunktionsstörung deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentration von Apixaban bei dieser Patientenpopulation erhöht ist. Daher sollte Apixaban bei diesen Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

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

Patienten mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST > 2-Fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs = Upper Limit of Normal = ULN) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten $\geq 1,5 \times$ ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte ELIQUIS bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Der ALT-Wert sollte im Rahmen der präoperativen Untersuchungen routinemäßig gemessen werden (siehe Abschnitt 4.4).Körpergewicht

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Geschlecht

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von ELIQUIS bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

ELIQUIS sollte mit Wasser unabhängig von den Mahlzeiten geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungBlutungsrisiko

Wie bei anderen Antikoagulanzen müssen Patienten, die mit ELIQUIS behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen einer Blutung überwacht werden. Es wird empfohlen, es bei Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko mit Vorsicht anzuwenden. Dazu zählen angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen, aktive ulzerierende gastrointestinale Erkrankungen, bakterielle Endokarditis, Thrombozytopenien, Thrombozytenfunk-

tionsstörungen, hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese, schwere unkontrollierte Hypertonie sowie vor kurzem erfolgte chirurgische Eingriffe am Gehirn, Rückenmark oder an den Augen. Beim Auftreten einer schweren Blutung sollte die Behandlung mit ELIQUIS abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Begrenzte klinische Daten bei Patienten mit schwerer (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) Nierenfunktionsstörung deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentration von Apixaban in dieser Patientenpopulation erhöht ist. Daher sollte Apixaban allein oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei diesen Patienten aufgrund eines potentiell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten, die ELIQUIS zusammen mit Acetylsalicylsäure erhalten, liegen nur begrenzte klinischen Erfahrungen vor. Diese Kombination sollte aufgrund eines potentiell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe 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 ELIQUIS bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Der ALT-Wert sollte im Rahmen der präoperativen Untersuchungen routinemäßig gemessen werden.Wechselwirkung mit Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und P-Glykoprotein (P-gp)

Die Anwendung von ELIQUIS wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren, wie Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und mit HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Ritonavir), erhalten. Diese Arzneimittel können die Apixaban-Exposition in Anwesenheit von zusätzlichen Faktoren, die die Apixaban-Exposition erhö-

ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten



Bristol-Myers Squibb



hen (z.B. schwere Nierenfunktionsstörung) um das 2-Fache oder stärker erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Wechselwirkung mit Induktoren von CYP3A4 und P-gp

Die gleichzeitige Anwendung von ELIQUIS mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann zu einer Reduktion der Apixaban-Exposition um ca. 50 % führen. Eine gleichzeitige Anwendung von starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp sollte daher mit entsprechender Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), einschließlich Acetylsalicylsäure, behandelt werden, das eine langfristige Einnahme anderer Thrombozytenaggregationshemmer oder anderer Antithrombotika mit ELIQUIS wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion

Bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie (Spinal-/Epiduralanästhesie) oder Spinal-/Epiduralpunktion besteht bei Patienten unter Behandlung mit Antithrombotika zur Prophylaxe gegen thromboembolische Komplikationen ein Risiko für ein Epidural- oder Spinalhämatom, das eine langfristige oder dauerhafte Lähmung zur Folge haben kann. Das Risiko für solche Ereignisse kann durch die postoperative Verwendung eines epiduralen Verweilkatheters oder die gleichzeitige Anwendung von anderen, auf die Hämostase wirkenden Arzneimitteln erhöht werden. Epidurale oder intrathekale Verweilkatheter müssen mindestens 5 Stunden vor der ersten Dosis von ELIQUIS entfernt werden. Das Risiko kann auch durch traumatische oder wiederholte Epidural- oder Spinalpunktion erhöht werden. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Störungen zu kontrollieren (z.B. Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen, Störungen der Darm- oder Blasenfunktion). Wenn eine neurologische Beeinträchtigung festgestellt wird, ist eine Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich. Vor einem neuraxialen Eingriff sollte der Arzt bei Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden sollen oder Patienten, die Antikoagulantien zur Vermeidung einer Thrombose erhalten, 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 und basierend auf pharmakokinetischen Daten, sollte zwischen der letzten Dosis Apixaban und der Katheterentfernung ein Zeitraum von 20–30 Stunden (d.h. 2 × Halbwertszeit) liegen und es sollte mindestens eine Dosis vor der Katheterentfernung ausgelassen werden. Die nächste Einnahme von Apixaban kann frühestens 5 Stunden nach der Entfernung des Katheters erfolgen. Wie bei allen neuen Antikoagulantien ist die Erfahrung mit neuraxialer Anästhesie begrenzt und daher ist

äußerste Vorsicht bei der Verwendung von Apixaban bei einer neuraxialen Anästhesie geboten.

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

Informationen über sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp

Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban und Ketoconazol (400 mg einmal täglich), einem starken Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Apixaban um das 2-Fache und der mittleren C_{max} um das 1,6-Fache. Die Anwendung von ELIQUIS wird bei Patienten mit gleichzeitiger systemischer Therapie mit starken Inhibitoren von CYP3A4 und 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 mit mäßiger Hemmwirkung auf die beiden Eliminationswege von Apixaban, CYP3A4 und/oder P-gp, ist zu erwarten, dass sie die Plasmakonzentrationen von Apixaban in geringerem Maße erhöhen. 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. Bei gleichzeitiger Anwendung von Apixaban mit weniger starken Inhibitoren von CYP3A4 und/oder P-gp ist daher keine Dosisanpassung erforderlich.

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. Wäh-

rend der gleichzeitigen Behandlung mit solchen Wirkstoffen ist keine Dosisanpassung von Apixaban erforderlich, dennoch sollten starke CYP3A4- und P-gp-Induktoren mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulantien

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.

Wegen des erhöhten Blutungsrisikos ist bei Patienten, die gleichzeitig andere Antikoagulantien erhalten, Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenaggregationshemmer und NSARs

Bei gleichzeitiger Gabe von Apixaban und 325 mg Acetylsalicylsäure 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 Acetylsalicylsäure 162 mg einmal täglich in Phase I-Studien zeigte sich keine relevante Erhöhung/Änderung der Blutungszeit, Thrombozytenaggregation oder Gerinnungstests (PT, INR und aPTT) im Vergleich zu einer Anwendung von Thrombozytenhemmern ohne Apixaban.

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

Ungeachtet dieser Befunde kann es einzelne Personen mit einer stärker ausgeprägten pharmakodynamischen Antwort geben, wenn ein Thrombozytenaggregationshemmer gleichzeitig mit Apixaban verabreicht wird. ELIQUIS sollte bei gleichzeitiger Gabe von NSARs (einschließlich Acetylsalicylsäure) mit Vorsicht eingesetzt werden, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen. In einer klinischen Studie an Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom wurde ein signifikanter Anstieg des Blutungsrisikos bei einer Dreifachkombination von Apixaban, Acetylsalicylsäure und Clopidogrel berichtet. Wirkstoffe, die zu schweren Blutungen führen können, werden nicht zur gleichzeitigen Gabe mit ELIQUIS empfohlen, z.B. unfractionierte Heparine und Heparinderivate (einschließlich niedermolekularer Heparine (LMWH)), Faktor Xa-inhibierende Oligosaccharide (z.B. Fondaparinux), direkte Thrombin II Inhibitoren (z.B. Desirudin), Thrombolytika, GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Thienopyridine (z.B. Clopidogrel), Dipyridamol, Dextran, Sulfinpyrazon, Vitamin K-Antagonisten und andere orale Antikoagulantien.



Bristol-Myers Squibb



ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten

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 Beta-blocker, bewirkte keine Veränderung der Pharmakokinetik von Atenolol.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apixaban oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

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

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

Fertilität

Studien mit direkter Verabreichung von Apixaban an Tiere haben keine Auswirkung auf die Fertilität ergeben. Dennoch zeigte sich bei weiblichen Nachkommen von schwangeren mit Apixaban behandelten Ratten eine verminderte Paarung und Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

ELIQUIS hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Apixaban wurde in einer Phase II- und in drei Phase III-Studien untersucht, wobei insgesamt 5.924 Patienten mit größeren orthopädischen Operationen an den unteren Gliedmaßen (elektiver Hüftgelenkersatz oder elektive Kniegelenkersatz) für bis zu 38 Tage mit Apixaban 2,5 mg zweimal täglich behandelt wurden.

Insgesamt traten bei 11 % der mit 2,5 mg Apixaban zweimal täglich behandelten Patienten Nebenwirkungen auf. Wie bei anderen Antikoagulantien können während der Behandlung mit Apixaban bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren, wie etwa organischen Läsionen mit Blutungswahrscheinlichkeit, Blutungen auftreten. Häufig auftretende Nebenwirkungen waren Anämie, Blutung, Bluterguss und Übelkeit. Nebenwirkungen sollten im chirurgischen Rahmen interpretiert werden.

Nebenwirkungen aus der einen Phase II- und den drei Phase III-Studien sind in Tabelle 1 auf Seite 4 nach System-Organ-Klassen (MedDRA) und der Häufigkeit geordnet.

Wie bei jedem Antikoagulant kann die Anwendung von ELIQUIS 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 Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1).

4.9 Überdosierung

Es ist kein Antidot für ELIQUIS verfügbar. 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 oder Transfusion von gefrorenem Frischplasma, 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 zweimal täglich (BID) über 7 Tage oder 50 mg einmal täglich (QD) über 3 Tage) [das Zehnfache der empfohlenen Tageshöchstosis bei Menschen] bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen.

Eine präklinische Studie bei Hunden zeigte, dass die orale Verabreichung von Aktivkohle bis zu 3 Stunden nach der Anwendung von Apixaban dessen Exposition verminderte; daher kann Aktivkohle bei der Behandlung einer Überdosierung mit Apixaban in Erwägung gezogen werden.

Wenn eine lebensbedrohliche Blutung mit den oben genannten Maßnahmen nicht unter Kontrolle gebracht werden kann, kann die Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa in Erwägung gezogen werden. Allerdings liegen bisher 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugeteilt, ATC-Code: noch nicht zugeteilt

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamischen Effekte von Apixaban spiegeln den Wirkmechanismus (FXa-Hemmung) wider. Als Folge der FXa-Hemmung verlängert/erhöht Apixaban Gerinnungsparameter wie die Prothrombinzeit (PT), die INR und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Unter den zu erwartenden therapeutischen Dosen sind die beobachteten Veränderungen der Gerinnungsparameter gering und sehr variabel. Sie werden nicht zur Beurteilung der phar-



Tabelle 1: Nebenwirkungen bei Patienten nach einer elektiven Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatzoperation

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie (einschließlich postoperativer und hämorrhagischer Anämie und entsprechender Laborparameter)	Thrombozytopenie (einschließlich Verminderung der Thrombozytenzahl)	
Erkrankungen des Immunsystems		
		Überempfindlichkeitsreaktionen
Augenerkrankungen		
		Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung)
Gefäßerkrankungen		
Blutung (einschließlich Hämatom und vaginale und urethrale Blutung)	Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Epistaxis	Hämoptyse
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	Gastrointestinale Blutung (einschließlich Hämatemesis und Meläna), Hämatochezie	Rektalblutung, Zahnfleischblutung
Leber- und Gallenerkrankungen		
	Erhöhung der Transaminasen (einschließlich erhöhte Alanin-Aminotransferase und abnormale Alanin-Aminotransferase), erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte γ -Glutamyltransferase, abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
		Muskelblutung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	Hämaturie (einschließlich dazugehöriger Laborparameter)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Hämatom	Postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunktionsstelle und Blutung an der Katheter-einstichstelle), Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschließlich Hämatom an der Inzisionsstelle), intraoperative Blutung	

makodynamischen Auswirkungen von Apixaban empfohlen.

Die Anti-FXa-Aktivität durch Apixaban ist anhand einer verminderten Faktor-Xa Enzymaktivität in mehreren kommerziell erhältlichen Anti-FXa-Test-Kits nachweisbar; die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch in den einzelnen Test-Kits. Daten aus klinischen Studien liegen nur für den chromogenen Rotachrom-Heparin-Test vor und die Daten sind unten gezeigt. Die Anti-FXa-Aktivität steht in enger direkter linearer Beziehung zur Plasmakonzentration von Apixaban und erreicht zum Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentrationen von Apixaban maximale Werte. Die Beziehung zwischen der Apixaban-Plasmakonzentration und der Anti-FXa-Aktivität verläuft über einen weiten Dosisbereich linear, und die Genauigkeit des Rotachrom-Assays liegt für die Anwendung in einem klinischen Labor durchaus innerhalb akzeptabler Grenzwerte. Die dosis- und konzentrationsabhängigen Veränderungen der Anti-FXa-Aktivität nach Verabreichung von Apixaban sind im Vergleich

zu den Gerinnungstests stärker ausgeprägt und weniger variabel.

Die erwartete maximale und minimale Anti-FXa-Aktivität im Steady State mit 2,5 mg Apixaban zweimal täglich beträgt 1,3 IE/ml (5/95 Perzentil 0,67 – 2,4 IE/ml) bzw. 0,84 IE/ml (5/95 Perzentil 0,37 – 1,8 IE/ml), was einer Fluktuation von weniger als dem 1,6-Fachen zwischen maximaler und minimaler Anti-FXa-Aktivität innerhalb des Dosisintervalls entspricht.

Auch wenn eine Behandlung mit Apixaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann der Rotachrom® Anti-FXa-Test in Ausnahmesituationen hilfreich sein, wenn die Kenntnis der Apixaban-Exposition bei klinischen Entscheidungen hilfreich sein könnte, z.B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Das klinische Studienprogramm für Apixaban sollte die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban bei der Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) bei einem weiten Spektrum erwachsener Patienten mit elektiver Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatzoperation zeigen. Insgesamt wurden 8.464 Patienten in zwei für die Zulassung ausschlaggebende, doppelblinde, multinationale Studien randomisiert, in denen 2,5 mg Apixaban oral zweimal täglich (4.236 Patienten) mit 40 mg Enoxaparin einmal täglich (4.228 Patienten) verglichen wurde. Diese Gesamtpopulation umfasste auch 1.262 Patienten (618 in den Apixaban-Armen) im Alter ab 75 Jahren, 1.004 Patienten (499 in den Apixaban-Armen) mit geringem Körpergewicht (≤ 60 kg), 1.495 Patienten (743 in den Apixaban-Armen) mit einem Body-Mass-Index (BMI) ≥ 33 kg/m² und 415 Patienten (203 in den Apixaban-Armen) mit mäßiger Niereninsuffizienz.

Die ADVANCE-3-Studie umfasste 5.407 Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation und die ADVANCE-2-Studie 3.057 Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation. Die Patienten erhielten entweder Apixaban 2,5 mg oral zweimal 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



Bristol-Myers Squibb



ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten

elektiver Kniegelenkersatzoperation (siehe Tabelle 2).

Die Sicherheitsendpunkte „Schwere Blutungen (Kombination von schweren und von klinisch relevanten nicht schweren (CNRM/ 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 3). Alle Blutungskriterien schlossen Blutungen an der Operationsstelle ein.

Die Gesamtinzidenz von Blutungen, Anämie und erhöhten Transaminasen (z.B. Alanin-Aminotransferase-Spiegel) war in den Phase II- und Phase III-Studien bei Patienten mit elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz 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.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

Tabelle 2: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Phase III-Zulassungsstudien

Studie	ADVANCE-3 (Hüfte)			ADVANCE-2 (Knie)		
Studienmedikation Dosis	Apixaban 2,5 mg p.o. BID	Enoxaparin 40 mg s.c. QD	p-Wert	Apixaban 2,5 mg p.o. BID	Enoxaparin 40 mg s.c. QD	p-Wert
Dauer der Behandlung	35 \pm 3 Tage	35 \pm 3 Tage		12 \pm 2 Tage	12 \pm 2 Tage	
Alle VTE/Tod jeglicher Ursache						
Anzahl der Ereignisse/ Patienten	27/1949	74/1917		147/976	243/997	
Ereignisrate	1,39 %	3,86 %	<0,0001	15,06 %	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	10/2199	25/2195		13/1195	26/1199	
Ereignisrate	0,45 %	1,14 %	0,0107	1,09 %	2,17 %	0,0373
Relatives Risiko 95 %-KI	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Tabelle 3: Ergebnisse für Blutungen in Phase III-Zulassungsstudien*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg p.o. BID 35 \pm 3 Tage	Enoxaparin 40 mg s.c. QD 35 \pm 3 Tage	Apixaban 2,5 mg p.o. BID 12 \pm 2 Tage	Enoxaparin 40 mg s.c. QD 12 \pm 2 Tage
Alle behandelten Patienten	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Gesamte Behandlungsphase¹				
Schwer	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Tödlich	0	0	0	0
Schwer + CNRM	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Alle	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
Postoperative Behandlungsphase²				
Schwer	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Tödlich	0	0	0	0
Schwer + CNRM	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Alle	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

* Alle Blutungskriterien schlossen Blutungen an der Operationsstelle ein.

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

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

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).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Nierenfunktionsstörung hatte keinen Einfluss auf die Maximalkonzentration von Apixaban. Messungen der Kreatinin-Clearance ergaben eine Korrelation zwischen Abnahme der Nierenfunktion und der Zunahme der Apixaban-Exposition. Bei leichter (Kreatinin-Clearance 51–80 ml/min),

mäßiger (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) bzw. schwerer (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) Nierenfunktionsstörung waren die Plasmakonzentrationen von Apixaban im Vergleich zu Personen mit normaler Kreatinin-Clearance um 16 %, 29 % bzw. 44 % erhöht. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion hatte keinen erkennbaren Effekt auf das Verhältnis zwischen der Plasmakonzentration von Apixaban und der Anti-FXa-Aktivität.

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

ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten



Bristol-Myers Squibb



Lebefunktionsstörung und gesunden Personen vergleichbar.

Ältere Patienten

Ältere Patienten (> 65 Jahre) zeigten höhere Plasmakonzentrationen als jüngere Patienten, wobei die mittleren AUC-Werte etwa 32 % höher lagen.

Geschlecht

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

Ethnische Zugehörigkeit

Die Ergebnisse für alle Phase I-Studien zeigten keinen erkennbaren Unterschied in der Pharmakokinetik von Apixaban zwischen Personen weißer Hautfarbe/Kaukasiern, Asiaten und Personen schwarzer Hautfarbe/Afroamerikanern. Die Ergebnisse einer populationspharmakokinetischen Studie bei Patienten, die Apixaban nach einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation erhielten, standen 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 Beziehung

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, die Apixaban nach elektivem Hüftgelenks- oder Kniegelenkersatz erhalten hatten, 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 lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei den Nachkommen von trächtigen, mit Apixaban behandelten Ratten wurden Verminderungen bei der Paarung und der Fertilität festgestellt. Diese Effekte waren minimal und wurden nur bei Expositionen beobachtet, welche als genügend hoch über der maximalen Exposition beim Menschen eingeschätzt werden. Dies weist auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hin.

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-klini-

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Tablettenkern:

Lactose
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Croscarmellose-Natrium
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E 464)
Titanoxid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu-PVC/PVDC-Blisterpackungen zu 10 Filmtabletten. Faltschachteln mit 10, 20, und 60.

Perforierte Alu-PVC/PVDC-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen zu 60 × 1 Filmtablette oder 100 × 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/691/001 (10 Tabletten)
EU/1/11/691/002 (20 Tabletten)
EU/1/11/691/003 (60 Tabletten)
EU/1/11/691/004 (60 × 1 Tablette)
EU/1/11/691/005 (100 × 1 Tablette)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Mai 2011

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2011

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen zu 10, 20 und 60 Filmtabletten
Klinikpackungen mit 60 × 1 Filmtablette

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München
Telefon: (089) 1 21 42-0
Telefax: (089) 1 21 42-3 92

Mitvertrieb

Pfizer Pharma GmbH
10922 Berlin

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin