

*Dieses Schulungsmaterial wurde als risikominimierende Maßnahme beauftragt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Es soll sicherstellen, dass Angehörige der Heilberufe die besonderen Sicherheitsanforderungen von Apixaban kennen und berücksichtigen.*



## **Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe**

---

# **Eliquis (Apixaban)**

Bitte beachten Sie auch die Fachinformationen zu Eliquis

# Inhaltsverzeichnis

Patientenausweis	3
<b>Anwendungsgebiet bei Erwachsenen: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren</b>	
Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen	4
Dosisanpassung bei Erwachsenen	5
Vergessene Einnahme bei Erwachsenen	6
Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	6
Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	6
Erwachsene Patienten, die sich einer Katheter-Ablation unterziehen	6
Erwachsene Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen	7
<b>Anwendungsgebiet bei Erwachsenen: Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen</b>	
Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen	8
Vergessene Einnahme bei Erwachsenen	9
Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	10
Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	10
Hämodynamisch instabile erwachsene LE-Patienten oder erwachsene Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen	10
Erwachsene Patienten mit aktiver Krebserkrankung	10
<b>Anwendungsgebiet bei Erwachsenen: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen</b>	
Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen	11
Vergessene Einnahme bei Erwachsenen	11
Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	12
Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	12
<b>Anwendungsgebiet bei pädiatrischen Patienten: Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren</b>	
Dosierung und Art der Anwendung bei pädiatrischen Patienten	13
Vergessene Einnahme bei pädiatrischen Patienten	13
Pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	14
Pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	14

## Allgemeine Hinweise

<b>Umstellung auf und von Apixaban</b>	15
<b>Patientengruppen mit einem möglicherweise höheren Blutungsrisiko</b>	16
<b>Operationen und invasive Eingriffe</b>	18
<b>Vorübergehende Unterbrechung der Therapie</b>	19
<b>Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion</b>	19
<b>Vorgehensweise bei Überdosierung und Blutungen</b>	20
<b>Einsatz von Blutgerinnungstests</b>	21
<b>Referenzen</b>	23

## **Patientenausweis**

Jeder Patient\*, dem Eliquis verschrieben wird, muss einen Patientenausweis erhalten. Klären Sie den Patienten über die Bedeutung und die Folgen einer Behandlung mit Antikoagulanzen auf. Der Patientenausweis befindet sich zusammen mit der Packungsbeilage in jeder Packung von Eliquis 2,5 mg Filmtabletten und Eliquis 5 mg Filmtabletten.

Insbesondere sollten Sie mit dem Patienten oder der Betreuungsperson von pädiatrischen Patienten über die Notwendigkeit der Therapieeinhaltung, die Anzeichen für eine Blutung und Situationen, in denen ärztlicher Rat eingeholt werden sollte, sprechen.

Der Patientenausweis dient dazu, Angehörige von Gesundheitsberufen über die Therapie des Patienten mit Antikoagulanzen zu informieren, und enthält wichtige Kontaktdaten für den Notfall.

Der Patient oder die Betreuungsperson von pädiatrischen Patienten muss angewiesen werden, den Patientenausweis ständig bei sich zu tragen und jedem Angehörigen eines Gesundheitsberufes, der in seiner Behandlung involviert ist, zu zeigen. Der Patient sollte auch daran erinnert werden, seinen behandelnden Arzt über die Einnahme von Apixaban zu informieren, wenn eine Operation oder ein invasiver Eingriff durchgeführt werden muss.

\* In dem vorliegenden Leitfaden wird zur besseren Lesbarkeit die männliche Form verwendet; „Patient“ steht auch für „Patientin“ etc.

# Anwendungsgebiet bei Erwachsenen: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter $\geq 75$ Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus und symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II)<sup>1, 2</sup>

---

## Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen

Die empfohlene orale Dosis von Apixaban ist 5 mg, 2 x täglich. Eliquis sollte **mit Wasser** geschluckt werden. Die Einnahme kann **unabhängig von den Mahlzeiten** erfolgen. Die Behandlung sollte dauerhaft erfolgen.



Morgens



Abends



Eliquis 5 mg



Eliquis 5 mg

Tablette nicht in Originalgröße dargestellt.

Falls Patienten keine ganzen Tabletten schlucken können, können Eliquis Tabletten zerstoßen und in Wasser, 5 % Glucose in Wasser oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus gemischt werden und sofort eingenommen werden. Alternativ können die Eliquis Tabletten auch zerstoßen und in 60 ml Wasser oder 5 % Glucose in Wasser gelöst werden und sofort über eine Magensonde verabreicht werden. Zerstoßene Eliquis Tabletten sind in Wasser, 5 % Glucose in Wasser, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil.

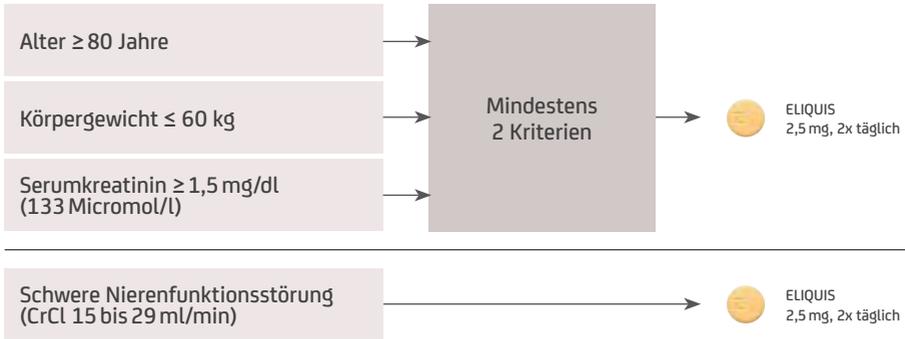
## Dosisanpassung bei Erwachsenen

Die empfohlene orale Dosis von Apixaban ist 2,5 mg, 2x täglich bei NVAF-Patienten mit mindestens 2 der folgenden Kriterien:

Alter  $\geq$  80 Jahre, Körpergewicht  $\leq$  60 kg oder Serumkreatinin  $\geq$  1,5 mg/dl (133 Micromol/l).

Erwachsene NVAF-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] 15 bis 29 ml/min) sollten die geringere Dosis Apixaban 2,5 mg, 2 x täglich erhalten.

### Bewertungsmerkmale für ELIQUIS 2,5 mg, Dosierung 2 x täglich



Tablette nicht in Originalgröße dargestellt.

## Vergessene Einnahme bei Erwachsenen

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

## Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eingeschränkte Nierenfunktion	
Dialyse	Nicht empfohlen
Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min)	Nicht empfohlen
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis 29 ml/min)	Dosisanpassung auf 2,5 mg, 2 x täglich
Leichte (CrCl 51 – 80 ml/min) oder mäßige (CrCl 30 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung	5 mg, 2 x täglich. Keine Dosisanpassung erforderlich, außer bei Patienten, die mindestens 2 der Kriterien für eine Dosisanpassung auf 2,5 mg, 2 x täglich (Alter, Körpergewicht und/oder Serumkreatinin) erfüllen (siehe Abschnitt <i>Dosisanpassung bei Erwachsenen</i> )

## Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eingeschränkte Leberfunktion	
Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind	Kontraindiziert
Schwere Leberfunktionsstörung	Nicht empfohlen
Leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B)	Anwendung mit Vorsicht Keine Dosisanpassung erforderlich

Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden. Patienten mit erhöhten Leberenzymen Alanin-Aminotransferase (ALT)/Aspartat-Aminotransferase (AST) > 2 x ULN oder mit Gesamt-Bilirubinwerten  $\geq 1,5$  x ULN wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Apixaban bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

## Erwachsene Patienten, die sich einer Katheter-Ablation unterziehen

Bei Patienten, die sich einer Katheter-Ablation wegen Vorhofflimmerns unterziehen, kann die Behandlung mit Apixaban fortgeführt werden.

## Erwachsene Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen

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

Bei Patienten, die bisher nicht mit 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 Leitlinien. Wenn bei einem Patienten ein vorbestehender intrakardialer Thrombus festgestellt wurde, sollte vor der Kardioversion entsprechend bestehender medizinischer Leitlinien vorgegangen werden.

Status des Patienten	Kommt für den Patienten eine Dosisreduktion in Frage?	Dosierungsschema
Beginn der Behandlung mit Apixaban	Nein	5 mg 2 x täglich für mindestens 2,5 Tage (5 Einzeldosen) vor der Kardioversion
	Ja	2,5 mg 2 x täglich für mindestens 2,5 Tage (5 Einzeldosen) vor der Kardioversion
Notwendigkeit einer Kardioversion*, bevor das vorgesehene Dosierungsschema von 5 Einzeldosen Apixaban, 2x täglich über 2,5 Tage, angewendet werden kann	Nein	10 mg Aufsättigungsdosis mindestens 2 Stunden vor der Kardioversion, gefolgt von 5 mg 2 x täglich
	Ja	5 mg Aufsättigungsdosis mindestens 2 Stunden vor der Kardioversion, gefolgt von 2,5 mg 2 x täglich

Bei allen 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 Empfehlungen entsprechender Leitlinien zur Antikoagulationstherapie bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, zu befolgen.

\* Ärzte sollten vor der Kardioversion den Ausschluss eines linken Vorhofthrombus in Betracht ziehen.

# Anwendungsgebiet bei Erwachsenen: Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen<sup>1, 2</sup>

---

## Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen

Die empfohlene orale Dosis von Apixaban zur Behandlung einer akuten TVT und zur Behandlung von LE beträgt initial 2 x täglich 10 mg über einen Zeitraum von 7 Tagen gefolgt von 2 x täglich 5 mg. Eliquis sollte **mit Wasser** geschluckt werden. Die Einnahme kann **unabhängig von den Mahlzeiten** erfolgen.

Entsprechend den verfügbaren medizinischen Leitlinien sollte eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) nur bei Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) erwogen werden.

Die empfohlene orale Dosis von Apixaban zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE beträgt 2 x täglich 2,5 mg. Eliquis sollte **mit Wasser** geschluckt werden. Die Einnahme kann **unabhängig von den Mahlzeiten** erfolgen.

Wenn eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit dieser Dosierung (2 x täglich 2,5 mg) erst nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung (mit entweder 2 x täglich Apixaban 5 mg oder einem anderen Antikoagulum) begonnen werden.

Dosierungsschema	 Morgens	 Abends	Tagesdosis		
<b>Behandlung einer akuten TVT oder LE (mindestens 3 Monate)</b>					
Tag 1–7: 10 mg, 2x täglich	 Eliquis 5 mg	 Eliquis 5 mg	 Eliquis 5 mg	 Eliquis 5 mg	20 mg
Ab Tag 8: 5 mg, 2x täglich	 Eliquis 5 mg	 Eliquis 5 mg			10 mg
<b>Prophylaxe von rezidivierenden TVT und/oder LE nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulantien</b>					
2,5 mg, 2x täglich	 Eliquis 2,5 mg	 Eliquis 2,5 mg			5 mg

Tablette nicht in Originalgröße dargestellt.

Die Gesamt-Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individuell festgelegt werden.

Falls Patienten keine ganzen Tabletten schlucken können, können Eliquis Tabletten zerstoßen und in Wasser, 5 % Glucose in Wasser oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus gemischt werden und sofort eingenommen werden. Alternativ können die Eliquis Tabletten auch zerstoßen und in 60 ml Wasser oder 5 % Glucose in Wasser gelöst werden und sofort über eine Magensonde verabreicht werden. Zerstoßene Eliquis Tabletten sind in Wasser, 5 % Glucose in Wasser, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil.

## Vergessene Einnahme bei Erwachsenen

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

## Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eingeschränkte Nierenfunktion	
Dialyse	Nicht empfohlen
Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min)	Nicht empfohlen
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis 29 ml/min)	Mit Vorsicht anwenden
Leichte (CrCl 51 bis 80 ml/min) oder mäßige (CrCl 30 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung	Keine Dosisanpassung erforderlich

## Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eingeschränkte Leberfunktion	
Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind	Kontraindiziert
Schwere Leberfunktionsstörung	Nicht empfohlen
Leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B)	Mit Vorsicht anwenden Keine Dosisanpassung erforderlich

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

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

Apixaban wird bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolysen 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.

## Erwachsene 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.

# Anwendungsgebiet bei Erwachsenen: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen<sup>1</sup>

---

## Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen

Die empfohlene orale Dosis Apixaban ist 2,5 mg, 2 x täglich eingenommen. Eliquis sollte **mit Wasser** geschluckt werden. Die Einnahme kann **unabhängig von den Mahlzeiten** erfolgen. 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** beträgt die empfohlene Behandlungsdauer **32 bis 38 Tage**. Bei Patienten mit einer **Kniegelenkersatzoperation** beträgt die empfohlene Behandlungsdauer **10 bis 14 Tage**.

Falls Patienten keine ganzen Tabletten schlucken können, können Eliquis Tabletten zerstoßen und in Wasser, 5 % Glucose in Wasser oder Apfelsaft gelöst oder mit Apfelmus gemischt werden und sofort eingenommen werden. Alternativ können die Eliquis Tabletten auch zerstoßen und in 60 ml Wasser oder 5 % Glucose in Wasser gelöst werden und sofort über eine Magensonde verabreicht werden. Zerstoßene Eliquis Tabletten sind in Wasser, 5 % Glucose in Wasser, Apfelsaft und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil.

## Vergessene Einnahme bei Erwachsenen

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

## Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eingeschränkte Nierenfunktion	
Dialyse	Nicht empfohlen
Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min)	Nicht empfohlen
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis 29 ml/min)	Mit Vorsicht anwenden
Leichte (CrCl 51 bis 80 ml/min) oder mäßige (CrCl 30 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung	Keine Dosisanpassung erforderlich

## Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eingeschränkte Leberfunktion	
Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind	Kontraindiziert
Schwere Leberfunktionsstörung	Nicht empfohlen
Leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B)	Mit Vorsicht anwenden Keine Dosisanpassung erforderlich

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

# Anwendungsgebiet bei pädiatrischen Patienten: Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren<sup>1, 2, 3, 4</sup>

Apixaban wird für die Anwendung bei Neugeborenen nicht empfohlen. Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren wird Apixaban für andere Indikationen als die Behandlung von VTE und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE nicht empfohlen.

## Dosierung und Art der Anwendung bei pädiatrischen Patienten

Die Behandlung mit Apixaban bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren sollte **nach einer mindestens 5-tägigen initialen parenteralen Antikoagulationstherapie** eingeleitet werden.

Die Behandlung mit Apixaban bei pädiatrischen Patienten basiert auf einer nach Körpergewicht gestaffelten Dosierung. Die empfohlene Dosis von Apixaban bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg ist in der folgenden Tabelle gezeigt.

### Dosisempfehlung für die Behandlung von VTE und die Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von $\geq 35$ kg

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

Für pädiatrische Patienten ab einem Alter von 28 Tagen bis zu einem Körpergewicht von  $< 35$  kg sind Eliquis Granulat in Kapseln zum Öffnen und Eliquis überzogenes Granulat in Beuteln zugelassen. Informationen zu diesen Darreichungsformen sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar ([https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_de.pdf)). Beachten Sie bitte, dass diese Formulierungen derzeit nicht auf dem Markt verfügbar sind. Sobald dies der Fall ist, wird das vorliegende Schulungsmaterial entsprechend aktualisiert.

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

## Vergessene Einnahme bei pädiatrischen Patienten

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

## Pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Basierend auf Daten zu Erwachsenen und limitierten Daten bei pädiatrischen Patienten ist bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Apixaban wird bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. Pädiatrische Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurden nicht untersucht und sollten Apixaban daher nicht erhalten. Bei pädiatrischen Patienten im Alter von  $\geq 2$  Jahren ist eine schwere Nierenfunktionsstörung definiert als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von weniger als 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF). Für die Studie CV185325 sind für Patienten im Alter von unter 2 Jahren die Schwellenwerte, die eine schwere Nierenfunktionsstörung nach Geschlecht und postnatalem Alter definieren, in der folgenden Tabelle zusammengefasst; jeder dieser Schwellenwerte entspricht einer eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> KOF bei Patienten im Alter von  $\geq 2$  Jahren.

### eGFR-Schwellenwerte für die Teilnahme an Studie CV185325

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

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

## Pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Apixaban wurde bei pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden.

# Allgemeine Hinweise

---

## Umstellung auf und von Apixaban<sup>1, 2, 3, 4</sup>

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

Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden.

## Umstellung von Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf Apixaban

Bei Umstellung von einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf Apixaban sollte die Therapie mit Warfarin oder anderen VKA beendet werden. Die Behandlung mit Apixaban kann beginnen, sobald der International Normalized Ratio- (INR-) Wert  $< 2,0$  ist.



Die Dosierungsempfehlungen für die jeweilige Indikation sind zu beachten.

## Umstellung von Apixaban auf VKA-Therapie

Für pädiatrische Patienten sind keine Daten vorhanden.

Bei erwachsenen Patienten, die von Apixaban auf eine VKA-Therapie umgestellt werden, sollte Apixaban mindestens für die ersten 2 Tage mit VKA gleichzeitig gegeben werden. Nach 2 Tagen gleichzeitiger Verabreichung von Apixaban und VKA sollte der INR-Wert vor der nächsten Apixaban-Einnahme bestimmt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Apixaban und VKA sollte fortgesetzt werden, bis der INR-Wert  $\geq 2,0$  ist.

# Patientengruppen mit einem möglicherweise höheren Blutungsrisiko<sup>1, 2, 3, 4</sup>

Einige Untergruppen von Patienten haben ein erhöhtes Blutungsrisiko und sollten **sorgfältig** auf Anzeichen und Symptome für Blutungskomplikationen **überwacht** werden. Apixaban ist bei Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko **mit Vorsicht anzuwenden**. Beim Auftreten einer schweren Blutung sollte die Behandlung mit Apixaban **abgebrochen** werden.

## Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden

Dies umfasst

- akute, klinisch relevante Blutung
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind
- 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 Anwendung von Apixaban ist in diesen Fällen **kontraindiziert**.

## Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen

Antikoagulanzen

- unfraktioniertes Heparin (UFH), niedermolekulare Heparine (z. B. Enoxaparin, Dalteparin), Heparinderivate (z. B. Fondaparinux)
- orale Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran)

Aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos ist die gleichzeitige Anwendung von Apixaban und 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.

Thrombozytenaggregationshemmer, SSRIs/SNRIs, NSARs und Thrombolytika

Die gleichzeitige Einnahme von Apixaban und Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Blutungsrisiko.

Apixaban sollte bei gleichzeitiger Gabe von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) einschließlich Acetylsalicylsäure (ASS) und/oder P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren (z. B. Clopidogrel) mit Vorsicht eingesetzt werden.

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

### Faktoren, die die Apixaban-Exposition oder Apixaban-Plasmaspiegel erhöhen können

<p>Eingeschränkte Nierenfunktion</p>	<p><i>siehe Empfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Abschnitt "Dosierung" für die jeweilige Indikation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anwendung wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer CrCl &lt; 15 ml/min oder für Patienten unter Dialyse.</li> <li>• Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.</li> </ul> <p><b>Patienten mit NVAf</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis 29 ml/min) sollten die niedrigere Dosierung von 2,5 mg Apixaban, 2 x täglich erhalten.</li> <li>• Patienten mit Serum-Kreatinin <math>\geq 1,5</math> mg/dl (133 Micromol/l) und gleichzeitig Alter <math>\geq 80</math> Jahre oder ein Körpergewicht <math>\leq 60</math> kg sollten die niedrigere Dosierung von 2,5 mg Apixaban, 2 x täglich erhalten.</li> </ul>
<p>Ältere Patienten</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Dosisanpassung erforderlich</li> </ul> <p><b>Patienten mit NVAf</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Dosisanpassung erforderlich, außer in Kombination mit anderen Faktoren</li> </ul>
<p>Erwachsene mit niedrigem Körpergewicht <math>\leq 60</math> kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Dosisanpassung erforderlich</li> </ul> <p><b>Patienten mit NVAf</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Dosisanpassung erforderlich, außer in Kombination mit anderen Faktoren</li> </ul>
<p>Gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anwendung von Apixaban wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung u. a. mit Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und mit HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) erhalten.</li> </ul>
<p>Gleichzeitige Anwendung mit Wirkstoffen, die nicht als starke Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp gesehen werden</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Dosisanpassung von Apixaban ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von z. B. Amiodaron, Chinidin, Clarithromycin, Diltiazem, Fluconazol, Naproxen und Verapamil.</li> </ul>

## Faktoren, die die Apixaban-Exposition oder Apixaban-Plasmaspiegel erniedrigen können

Gleichzeitige Anwendung mit starken 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. Apixaban sollte nur mit entsprechender Vorsicht gleichzeitig eingesetzt werden.

### Behandlung von TVT oder LE

- Apixaban wird **nicht** empfohlen.

## Operationen und invasive Eingriffe<sup>1, 2, 5</sup>

Apixaban sollte vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit Blutungsrisiko (mit Ausnahme von Kardioversion oder Katheter-Ablation) abgesetzt werden (*siehe Tabelle unten*).

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.

Wenn ein Patient, der mit Apixaban behandelt wird, sich einem elektiven Eingriff wie einer Operation oder einem invasiven Eingriff mit erhöhtem Blutungsrisiko unterziehen muss, sollte Apixaban frühzeitig genug abgesetzt werden, um das Risiko einer durch die Antikoagulation verursachten Blutung zu reduzieren. Die Halbwertszeit von Apixaban ist etwa 12 Stunden. Da Apixaban ein reversibler Faktor Xa-Inhibitor ist, sollte die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban innerhalb von 24–48 Stunden nach der letzten Dosis abklingen.

## Absetzen von Apixaban vor geplanten Operationen / invasiven Eingriffen

### niedriges Blutungsrisiko

(schließt Eingriffe ein, für die jegliche mögliche Blutung als minimal eingeschätzt wird, deren Lokalisation unkritisch ist und/oder die leicht zu kontrollieren ist)

mindestens **24 Stunden** vor einer geplanten Operation oder einem invasiven Eingriff

### mittleres bis hohes Blutungsrisiko

(schließt Eingriffe ein, für die ein klinisch relevantes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann oder für die ein Blutungsrisiko nicht akzeptabel ist)

mindestens **48 Stunden** vor einer geplanten Operation oder einem invasiven Eingriff

# Vorübergehende Unterbrechung der Therapie<sup>1, 2, 3, 4</sup>

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 unter Berücksichtigung der klinischen Situation und ausreichender Hämostase schnellstmöglich wieder aufgenommen werden.

## Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion<sup>1</sup>

Bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie (Spinal-/Epiduralanästhesie) oder Spinal-/Epiduralpunktion besteht bei Patienten unter Behandlung mit Antithrombotika zur Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen ein Risiko für ein Epidural- oder Spinalhämatom, das eine langfristige oder dauerhafte Lähmung zur Folge haben kann. Epidurale oder intrathekale postoperative Verweilkatheter müssen **mindestens 5 Stunden** vor der ersten Dosis von Apixaban entfernt werden.

### **Anleitung zur Anwendung von Apixaban bei Patienten mit intrathekalen oder epiduralen Verweilkathetern**

Es gibt keine klinische Erfahrung mit der Anwendung von Apixaban bei 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.

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, sind eine sofortige Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich.



Tablette nicht in Originalgröße dargestellt.

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

## Vorgehensweise bei Überdosierung und Blutungen<sup>1, 2, 3, 4</sup>

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 Verabreichung eines Arzneimittels 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 über 7 Tage oder 50 mg einmal täglich über 3 Tage) bei gesunden erwachsenen Probanden keine klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen.

Bei gesunden erwachsenen Probanden reduzierte die Gabe von Aktivkohle 2 bzw. 6 Stunden nach Einnahme von 20 mg Apixaban die mittlere Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC) um 50 % bzw. um 27 % und hatte keinen Einfluss auf die  $C_{max}$ . Die mittlere Halbwertszeit 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 Apixaban 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 bei Erwachsenen zur Verfügung (Andexanet alfa). Die Verabreichung von Prothrombinkonzentrat (PPSB) oder rekombinantem Faktor VIIa kann auch in Erwägung gezogen werden. Eine Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkungen von Apixaban, gezeigt durch Veränderungen im Thrombinbildungs-Assay, war in gesunden Probanden am Ende der Infusion offensichtlich und erreichte innerhalb von 4 Stunden nach dem Start einer 30-minütigen 4-Faktor PPSB-Infusion wieder Basiswerte. Allerdings liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von 4-Faktor PPSB Produkten zum Stillen von Blutungen bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor. Bislang liegen noch keine Erfahrungen mit der Anwendung von rekombinantem Faktor VIIa bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa und Titration kann in Abhängigkeit von der Verbesserung der Blutung erwogen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit eines spezifischen Arzneimittels (Andexanet alfa) zur Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkung von Apixaban ist für die pädiatrischen Patienten nicht erwiesen (siehe die Fachinformation von Andexanet alfa). Es kann eine Transfusion von gefrorenem Frischplasma, eine Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) oder eine Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa in Erwägung gezogen werden.

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

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

# Einsatz von Blutgerinnungstests<sup>1, 2, 3, 4</sup>

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.

## Prothrombinzeit (PT), INR und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Unter den zu erwartenden therapeutischen Dosen sind die beobachteten Veränderungen der Gerinnungsparameter bei Erwachsenen 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.

## Anti-Faktor Xa (FXa)-Tests

Die Anti-FXa-Aktivität (AXA) 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 bei Erwachsenen liegen nur für den chromogenen Rotachrom-Heparin-Test vor. Die AXA 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 AXA verläuft über einen weiten Dosisbereich näherungsweise linear.

Die erwarteten Apixaban-Spiegel und AXA im *Steady State* sind für die jeweiligen Indikationen bei Erwachsenen in der Tabelle unten 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 und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE einnehmen, beträgt die Schwankungsbreite zwischen maximaler und minimaler Aktivität weniger als das 2,2-Fache.

### Erwartete Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität im *Steady State* bei Erwachsenen

	Apixaban C <sub>max</sub> (ng/ml)	Apixaban C <sub>min</sub> (ng/ml)	Apixaban AXA max (IE/ml)	Apixaban AXA min (IE/ml)
Median [5/95 Perzentile]				
VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen				
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, für die 2 von 3 Kriterien für eine Dosisreduktion erfüllt waren (siehe Seite 5)

## Pädiatrische Patienten

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

### Erwartete Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität (AXA) im *Steady State* bei pädiatrischen Patienten

	Apixaban $C_{\text{maxss}}$ (ng/ml)	Apixaban $C_{\text{minss}}$ (ng/ml)	Apixaban AXA max (ng/ml)	Apixaban AXA min (ng/ml)
Geometrischer Mittelwert [Variationskoeffizient in Prozent]				
<b>Körpergewichtsstaffelung 9 bis <math>\geq</math> 35 kg in Studie CV185155</b>				
Erreichte Expositionen unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit Expositionen bei Erwachsenen vergleichbar, welche eine Apixaban-Dosis von 2,5 mg zweimal täglich erhielten.	80,8 [16,8]	30,3 [22]	71,9 [17,3]	27,1 [22,2]
<b>Körpergewichtsstaffelung 6 bis <math>\geq</math> 35 kg in Studie CV185362</b>				
Erreichte Expositionen unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit Expositionen bei Erwachsenen vergleichbar, welche eine Apixaban-Dosis von 5 mg zweimal täglich erhielten.	230 [39,5]	71,3 [61,3]	213 [41,7]	67,1 [30,2]
<b>Körpergewichtsstaffelung 6 bis <math>\geq</math> 35 kg in Studie CV185325</b>				
Erreichte Expositionen unter Anwendung des Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten waren mit Expositionen bei Erwachsenen vergleichbar, welche eine Apixaban-Dosis von 5 mg zweimal täglich erhielten.	144 [36,9]	50 [54,5]	146 [40,2]	47,1 [57,2]

# Referenzen

---

1. Eliquis 2,5 mg Filmtabletten (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Fassung
2. Eliquis 5 mg Filmtabletten (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Fassung
3. Eliquis 0,15 mg Granulat in Kapseln zum Öffnen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
4. Eliquis 0,5 mg / 1,5 mg / 2 mg überzogenes Granulat in Beuteln - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
5. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669–76

## Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist von großer Wichtigkeit für eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln. Angehörige der Heilberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, <http://www.bfarm.de> oder dem pharmazeutischen Unternehmen (siehe Kontaktdaten unten) anzuzeigen.



Alle Schulungsmaterialien zu Apixaban (Leitfaden für die sichere Anwendung – Angehörige der Heilberufe und die Patientenkarte) sind auch online durch Scannen des QR-Codes oder über [www.kohlpharma.com/downloadbereich/](http://www.kohlpharma.com/downloadbereich/).

Gedruckte Exemplare der Schulungsmaterialien, sowie die Fachinformation können Sie ebenfalls bei der kohlpharma GmbH bestellen\*.

\* Die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für alle Darreichungsformen sind über [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_de.pdf) verfügbar.

Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an:

**kohlpharma GmbH**

Im Holzhau 8

66663 Merzig

Telefon: 06867 / 920-0

E-Mail: [info@kohlpharma.com](mailto:info@kohlpharma.com)