

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Eliquis® (Apixaban)

– neu zugelassene Indikation –

Indikation

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

Bewertung

Gemäß internationalen Leitlinien zählen Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon zum Standard in der Prophylaxe bei Vorhofflimmern und thromboembolischem Risiko. Bei nicht valvulärem Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko kann Apixaban in bestimmten Situationen eine Alternative sein. Dazu gehören schwierige INR-Einstellung unter Vitamin-K-Antagonisten, hohes Risiko für hämorrhagische Insulte oder intrazerebrale Blutungen sowie Unverträglichkeit, Kontraindikationen oder Interaktionen von Vitamin-K-Antagonisten mit zwingend erforderlichen anderen Arzneimitteln. Vorsicht ist allerdings geboten bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko, da für Apixaban kein spezifisches Antidot zur Verfügung steht; bei schweren Blutungen oder dringlicher Operation kann die Wirkung von Apixaban nicht gezielt aufgehoben werden. Bei Anwendung gleichzeitig mit Thrombozytenaggregationshemmern wie z. B. Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel kommt es zu einer erheblichen Steigerung des Blutungsrisikos. Eine Kontrolle der antikoagulatorischen Wirkung von Apixaban ist mit den Routinegerinnungstests nicht verlässlich möglich, wird aber andererseits für nicht erforderlich gehalten. In Einzelfällen kann eine Überprüfung der Apixabanwirkung erforderlich sein, z. B. bei Fehldosierungen oder Notfalloperationen oder abhängig von der Klinik und der Begleitmedikation. Geeignet dazu ist die Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität. Der Leitfaden des Herstellers für Ärzte (angeordnetes Schulungsmaterial der EMA) ist zu beachten.

Pharmakologie und klinische Studien

Aktivierter Faktor X (FXa) ist ein Gerinnungsenzym, das die Bildung von Thrombin aus der inaktiven Vorstufe Prothrombin katalysiert.

Apixaban ist ein oraler, reversibler, direkter und selektiver Inhibitor des aktiven Zentrums von FXa. Es hemmt die Aktivität des freien und im Prothrombinasekomplex gebundenen FXa und hemmt dadurch die Bildung von Thrombin. Apixaban hat keine direkte Wirkung auf die Thrombozytenfunktion, hemmt aber indirekt durch die verminderte Thrombinbildung die Thrombozytenaggregation. Durch die Hemmung der FXa-abhängigen Thrombinbildung beugt Apixaban der Entstehung von venösen Thromben vor.

Insgesamt 23.800 Patienten mit Vorhofflimmern wurden in den beiden zulassungsrelevanten doppelblind randomisierten Studien **ARISTOTLE** (n = 18.201) und **AVERROES** (n = 5599) untersucht. Darin wurden 2 x täglich 5 mg Apixaban mit dosisadjustiertem Warfarin (INR 2–3) bzw. mit Acetylsalicylsäure (81–324 mg täglich) verglichen.

Primärer Endpunkt war in beiden Studien das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Gesamtmortalität und Myokardinfarktrate.

Primärer Sicherheitsendpunkt waren schwere Blutungen.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

ARISTOTLE: Im Vergleich zu Warfarin verringerte Apixaban die Schlaganfall- und Emboliehäufigkeit signifikant. Schwere Blutungen traten unter Apixaban signifikant seltener auf. Die Gesamtmortalität unter Apixaban war im Vergleich zu Warfarin geringfügig, aber signifikant reduziert. Die jährliche Myokardinfarktrate zeigte keinen signifikanten Unterschied.

AVERROES: Gegenüber ASS senkte Apixaban die Schlaganfall- und Emboliehäufigkeit. Die Gesamtmortalität wurde (nicht signifikant) verringert, schwere Blutungen traten nicht signifikant, jedoch absolut häufiger auf. Bei der jährlichen Myokardinfarktrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Apixaban und ASS.

ARISTOTLE

	Apixaban	Warfarin	Hazard Ratio (95 % CI ¹)	p-Wert auf Überlegenheit
Patienten (n)	9120	9081	–	–
Schlaganfall oder systemische Embolie²	212 (1,27 %)	265 (1,60 %)	0,79 (0,66–0,95)	0,0114

	Apixaban	Warfarin	Hazard Ratio (95 % CI ¹)	p-Wert
Patienten (n)	9088	9052	–	–
Gesamtmortalität²	3,52 %	3,94 %	0,89 (0,80–1,0)	0,0465
schwere Blutungen²	2,13 %	3,09 %	0,69 (0,60–0,80)	< 0,0001
Myokardinfarkt²	0,53 %	0,61 %	0,88 (0,66–1,17)	0,37

AVERROES

	Apixaban	ASS	Hazard Ratio (95 % CI ¹)	p-Wert auf Überlegenheit
Patienten (n)	2807	2791	–	–
Schlaganfall oder systemische Embolie²	1,62 %	3,63 %	0,45 (0,32–0,62)	< 0,00001

	Apixaban	ASS	Hazard Ratio (95 % CI ¹)	p-Wert
Patienten (n)	2807	2791	–	–
Gesamtmortalität²	3,51 %	4,42 %	0,79 (0,62–1,02)	0,068
schwere Blutungen²	1,41 %	0,92 %	1,54 (0,96–2,45)	0,072
Myokardinfarkt²	0,76 %	0,89 %	0,86 (0,50–1,48)	0,59

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Blutungen am Auge, andere Blutungen, Hämatome, Epistaxis, gastrointestinale Blutung (einschließlich Hämatemesis und Meläna), Rektalblutung, Zahnfleischblutung, Hämaturie, Kontusion.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Gehirnblutung, andere intrakranielle oder intraspinal Blutungen (einschließlich subdurales Hämatom, Subarachnoidalblutung und Spinalhämatom), Intraabdominalblutung, Hämorrhoidalblutung, Hämatochezie, Blutung im Mundraum, abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung, Blutung an der Applikationsstelle, okkultes Blut positiv, traumatische Blutung, Blutung nach dem Eingriff, Blutung an der Inzisionsstelle.

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): Blutung der Atemwege (einschließlich pulmonale alveoläre Blutung, Kehlkopfblutung und Pharynxblutung), retroperitoneale Blutung.

¹ Konfidenzintervall; ² jährliche Ereignisrate

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

- Anwendung von Apixaban 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. Die Apixabanspiegel können in Anwesenheit von zusätzlichen Faktoren (z. B. schwere Nierenfunktionsstörung) um das Zweifache oder stärker erhöht werden.
- 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 Apixabanspiegel um ca. 50 % führen. Gleichzeitige Anwendung daher nur mit Vorsicht.
- Vorsicht bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Thrombozytenfunktionshemmern oder mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure behandelt werden.

Kontraindikationen:

- 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, Läsionen oder klinische Situationen mit hohem Risiko einer schweren Blutung wie z. B. 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.
- Gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien, z. B. unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Phenprocoumon, Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie von oder auf Apixaban oder wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten.

Warnhinweise:

- Sorgfältige Überwachung auf Anzeichen einer Blutung.
- Bei erhöhtem Blutungsrisiko nur mit Vorsicht anwenden (unbehandelte angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen, aktive ulzerierende gastrointestinale Erkrankungen, Thrombozytopenien, Thrombozytenfunktionsstörungen, hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese, schwere unkontrollierte Hypertonie sowie vor Kurzem erfolgte chirurgische Eingriffe am Gehirn, Rückenmark oder an den Augen).
- Beim Auftreten schwerer Blutung Behandlung abbrechen.
- Auch wenn eine Behandlung mit Apixaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann ein Anti-FXa-Test in Ausnahmesituationen (z. B. Kenntnis der Apixaban-Exposition bei Überdosierungen oder Notfalloperationen) nützlich sein.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Eliquis® (Apixaban)	
Ältere Patienten	Kombination von Apixaban mit ASS aufgrund eines potentiell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht einsetzen.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	<p>Patienten mit Kreatinin-Clearance (CrCl) < 15 ml/min oder Patienten unter Dialyse: Anwendung nicht empfohlen.</p> <p>Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min): Niedrigere Dosis Apixaban: 2 x 2,5 mg/Tag.</p> <p>Leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung.</p> <p>Patienten mit Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 μmol/l), die ≥ 80 Jahre sind oder ein Körpergewicht ≤ 60 kg haben: Niedrigere Dosis Apixaban: 2 x 2,5 mg/Tag.</p>
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<p>Bei Patienten mit einer Lebererkrankung in Verbindung mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko kontraindiziert.</p> <p>Schwere Leberfunktionsstörung: Anwendung nicht empfohlen.</p> <p>Leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B): Apixaban mit Vorsicht anwenden und eventuell Dosisanpassung.</p> <p>Erhöhte Leberenzyme ALT/AST > 2 x ULN (Upper Limit of Normal) oder Gesamtbilirubin $\geq 1,5$ x ULN: Anwendung mit Vorsicht. Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden.</p>
Anwendung bei Schwangeren	Anwendung nicht empfohlen.
Anwendung bei Stillenden	Anwendung nicht empfohlen.

Dosierung und Kosten

Eliquis® (Apixaban)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Filmtabletten	2 x 5 mg ³	1292,47

Stand Lauertaxe: 01.03.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschl. Import; ³Dosierung für besondere Patientengruppen: 2 x 2,5 mg/d.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Eliquis®](#) erschienen am 20.12.2012.