

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Eliquis® (Apixaban)

### Indikation

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

### Bewertung

**Nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz tritt unter einer Thromboembolieprophylaxe mit Apixaban der kombinierte primäre Endpunkt (asymptomatische oder symptomatische tiefe Venenthrombosen (TVT), nichttödliche Lungenembolie oder Tod jeder Ursache) seltener auf als unter Enoxaparin. Apixaban führt aber nicht zu einer Verminderung symptomatischer Thromboembolien, Lungenembolien oder Todesfällen. Die Rate schwerer Blutungen unterscheidet sich zwischen Apixaban und Enoxaparin nicht. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber einem niedermolekularen Heparin kann ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor eingesetzt werden.**

### Pharmakologie und klinische Studien

Apixaban ist ein oraler, reversibler, direkter und selektiver Inhibitor des aktiven Zentrums von Faktor Xa. Es hemmt die Aktivität des freien und im Tenasekomplex gebundenen Faktors Xa. Apixaban hat keine direkten Wirkungen auf die Thrombozytenaggregation, hemmt aber indirekt durch die verminderte Thrombinbildung die Thrombozytenaggregation. Durch Hemmung des Faktors Xa beugt Apixaban der Bildung von Thrombin und der Entstehung von venösen Thromben vor.

Insgesamt 8464 Patienten wurden in den beiden zulassungsrelevanten doppelblinden randomisierten Studien **ADVANCE-2** (n = 3057) und **ADVANCE-3** (n = 5407), in denen 2,5 mg Apixaban oral 2 x tgl. mit 40 mg Enoxaparin subkutan 1 x tgl. verglichen wurde, untersucht.

In der ADVANCE-2-Studie (Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation, Behandlungsdauer  $12 \pm 2$  Tage) wurde der kombinierte primäre Endpunkt (asymptomatische oder symptomatische tiefe Venenthrombose, nichttödliche Lungenembolie oder Tod jeder Ursache) bei 147 von 976 (15,06 %, 95 % Konfidenzintervall [CI] 12,95–17,46) Patienten im Apixaban-Arm und bei 243 von 997 (24,3 %, 95 % CI 21,81–27,14) Patienten im Enoxaparin-Arm, in der ADVANCE-3-Studie (Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation, Behandlungsdauer  $35 \pm 3$  Tage) bei 27 von 1949 (1,39 %, 95 % CI 0,95–2,02) der Patienten in der Apixaban-Gruppe und bei 74 von 1917 (3,86 %, 95 % CI 3,08–4,83) in der Enoxaparin-Gruppe erreicht. Das relative Risiko (RR) lag in der ADVANCE-2-Studie bei 0,62 (95 % CI 0,51–0,74), in der ADVANCE-3-Studie bei 0,36 (95 % CI 0,22–0,54), resp. die absolute Risikoreduktion (ARR) bei 9,27 % (95 % CI 5,79–12,74) bzw. 2,47 % (95 % CI 1,50–3,54) (jeweils  $p < 0,0001$ ).

Bei dem kombinierten sekundären Endpunkt schwere venöse Thromboembolien (VTE) (proximale tiefe Venenthrombose, nicht tödliche Lungenembolie und VTE-bedingter Tod) lag in der ADVANCE-2-Studie die Ereignisrate unter Apixaban bei 1,09 % (95 % CI 0,62–1,88) vs. 2,17 % (95 % CI 1,47–3,18) unter Enoxaparin (ARR 1,04 %, 95 % CI 0,05–2,03;  $p = 0,0373$ ), in der ADVANCE-3-Studie unter Apixaban bei 0,45 % (95 % CI 0,24–0,85) vs. 1,14 % (95 % CI 0,77–1,69) unter Enoxaparin (ARR 0,68 %, 95 % CI 0,17–1,27;  $p = 0,0107$ ).

Die Rate schwerwiegender Blutungen betrug in der ADVANCE-2-Studie 0,60 % (95 % CI 0,30–1,16) im Apixaban-Arm und 0,93 % (95 % CI 0,54–1,57) im Enoxaparin-Arm (ARR 0,33, 95 % CI –0,29–0,95,  $p = 0,3014$ ), in der ADVANCE-3-Studie 0,82 % (95 % CI 0,54–1,25) in der Apixaban-Gruppe und 0,68 % (95 % CI 0,42–1,08) in der Enoxaparin-Gruppe (ARR –0,15 %, 95 % CI –0,63–0,33;  $p = 0,54$ ).

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

Schwerwiegende oder klinisch relevante nicht schwerwiegende Blutungen (kombinierter Endpunkt) traten in der ADVANCE-2-Studie bei Patienten im Apixaban-Arm (3,53 %) nicht signifikant seltener im Vergleich zum Enoxaparin-Arm (4,77 %) auf (ARR 1,24 %, 95% CI -0,18–2,66;  $p = 0,0881$ ), in der ADVANCE-3-Studie zeigte sich ebenfalls eine nicht signifikante Verbesserung in der Apixaban- (4,83 %) vs. der Enoxaparin-Gruppe (5,04 %) (ARR 0,21 %, 95 % CI -0,95–1,38;  $p = 0,72$ ).

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):** Anämie (einschließlich postoperativer + hämorrhagischer Anämie + entsprechender Laborparameter), Blutung (einschließlich Hämatom + vaginale/urethrale Blutung), Übelkeit, Hämatom.

**Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ):** Thrombozytopenie (einschließlich Verminderung der Thrombozytenzahl), Hypotonie (einschließlich RR-Abfall während des Eingriffs), Epistaxis, gastrointestinale Blutung (einschließlich Hämatemesis + Meläna), Hämatochezie, Erhöhung der Transaminasen, erhöhte  $\gamma$ -GT, abnormale Leberfunktionstests, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhtes Bilirubin, Hämaturie, postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunktionsstelle, Blutung an Kathetereinstichstelle), Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschließlich Hämatom), intraoperative Blutung.

**Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ):** Überempfindlichkeitsreaktionen, Augen-, einschließlich Bindehautblutung, Hämoptyse, Rektal-, Zahnfleisch- und Muskelblutung.

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

**Interaktionen:** Anwendung von Apixaban 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 Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden.

**Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko verbunden sind.

**Warnhinweise:** Sorgfältige Überwachung auf Anzeichen einer Blutung. Bei erhöhtem Blutungsrisiko (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) mit Vorsicht anwenden. Beim Auftreten schwerer Blutung Behandlung abbrechen.

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)                                 |  |
|---|--|
| <b>Ältere Patienten</b>                             | Keine Dosisanpassung. Kombination von Apixaban mit Acetylsalicylsäure aufgrund eines potentiell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht einsetzen.  |
| <b>Kinder und Jugendliche</b>                       | Keine Zulassung.   |
| <b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b> | <p>Patienten mit Kreatinin-Clearance (CrCl) &lt; 15 ml/min oder Patienten unter Dialyse: Anwendung nicht empfohlen.</p> <p>Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min): Plasmakonzentration von Apixaban kann erhöht sein. Apixaban allein oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei diesen Patienten aufgrund eines potentiell höheren Blutungsrisikos nur mit Vorsicht anwenden und eventuell Dosisanpassung durch Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität.</p> <p>Leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung.</p> |
| <b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>  | <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 &gt; 2 x ULN (Upper Limit of Normal) oder Gesamt-Bilirubinwerte ≥ 1,5 x ULN: Anwendung mit Vorsicht, ALT-Wert bei prä-operativen Untersuchungen routinemäßig messen.</p>  |
| <b>Anwendung bei Schwangeren</b>                    | Anwendung nicht empfohlen.   |
| <b>Anwendung bei Stillenden</b>                     | Nicht bekannt, ob Apixaban oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Daher keine Anwendung in der Stillzeit.   |

## Dosierung und Kosten

| Eliquis® (Apixaban) |                            |                                       |                                       |
|---------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Darreichungsform    | Dosis pro Tag <sup>1</sup> | Kosten für 14 Tage [€] <sup>2,3</sup> | Kosten für 38 Tage [€] <sup>2,4</sup> |
| Filmtabletten       | 2 x 2,5 mg                 | 120,06                                | 287,87                                |

Stand Lauerstaxe: 15.09.2011

<sup>1</sup>Dosierung und Behandlungsdauer gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschl. Import (hier nur ein Präparat); <sup>3</sup>Kniegelenkersatz-OP; <sup>4</sup>Hüftgelenkersatz-OP.

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®](#) vom 20.06.2011.