

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eliquis 2,5 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg apixaban.

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke 2,5 mg filmomhulde tablet bevat 51,4 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Gele, ronde tabletten (5,95 mm diameter) met de inscriptie 893 aan de ene zijde en 2½ aan de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangingsoperatie hebben ondergaan.

Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF), met een of meer risicofactoren, zoals een eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA); leeftijd  $\geq 75$  jaar; hypertensie; diabetes mellitus; symptomatisch hartfalen (NYHA klasse  $\geq$  II).

Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen (zie rubriek 4.4 voor hemodynamisch instabiele PE patiënten).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### *Preventie van VTE (VTEp): electieve heup- of knievervangingsoperatie*

De aanbevolen dosis apixaban is tweemaal daags 2,5 mg, oraal in te nemen. De aanvangsdosis dient 12 tot 24 uur na de operatie te worden ingenomen.

Artsen kunnen de mogelijke voordelen van eerdere antistolling voor VTE profylaxe en het postoperatieve bloedingsrisico in overweging nemen bij het besluit inzake toediening binnen dit tijdsinterval.

#### *Bij patiënten die een heupvervangingsoperatie ondergaan*

De aanbevolen duur van de behandeling is 32 tot 38 dagen.

#### *Bij patiënten die een knievervangingsoperatie ondergaan*

De aanbevolen duur van de behandeling is 10 tot 14 dagen.

Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF)

De aanbevolen dosis van apixaban is tweemaal daags 5 mg oraal.

Dosisverlaging

De aanbevolen dosis van apixaban is tweemaal daags 2,5 mg oraal bij patiënten met nvAF en minstens twee van de volgende eigenschappen: leeftijd  $\geq$  80 jaar, lichaamsgewicht  $\leq$  60 kg, of serumcreatinine  $\geq$  1,5 mg/dl (133 micromol/l).

De behandeling dient over een langere termijn te worden voortgezet.

Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt)

De aanbevolen dosis van apixaban voor de behandeling van acute DVT en behandeling van PE is tweemaal daags 10 mg oraal genomen gedurende de eerste 7 dagen, gevolgd door tweemaal daags 5 mg oraal genomen. Zoals volgens de beschikbare medische richtlijnen dient een korte behandelduur (minstens 3 maanden) gebaseerd te zijn op transciënte risicofactoren (bijvoorbeeld operatie, trauma, immobilisatie).

De aanbevolen dosis van apixaban voor de preventie van herhaalde DVT en PE is tweemaal daags 2,5 mg oraal genomen. Als preventie van herhaalde DVT is geïndiceerd, dient met tweemaal daags 2,5 mg te worden gestart na het afronden van de 6 maanden behandeling met apixaban 5 mg tweemaal daags of met een andere anticoagulans, zoals weergegeven in tabel 1 hieronder (zie ook rubriek 5.1).

**Tabel 1: Dosisaanbeveling (VTEt)**

	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosering
Behandeling van DVT of PE	10 mg tweemaal daags gedurende de eerste 7 dagen	20 mg
	gevolgd door 5 mg tweemaal daags	10 mg
Preventie van herhaalde DVT en/of PE na afronden van 6 maanden behandeling van DVT of PE	2,5 mg tweemaal daags	5 mg

De duur van de totale behandeling dient per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloedingen (zie rubriek 4.4).

Gemiste dosis

Als een dosis wordt gemist, dient de patiënt Eliquis onmiddellijk in te nemen en daarna door te gaan met inname tweemaal daags zoals daarvoor.

Overstappen

Overstappen van parenterale antistollingsmiddelen naar Eliquis (en *vice versa*) is mogelijk bij de eerstvolgende geplande dosis (zie rubriek 4.5). Deze geneesmiddelen dienen niet gelijktijdig te worden toegediend.

Overstappen van behandeling met een vitamine K-antagonist (VKA) naar Eliquis

Bij het omzetten van patiënten die behandeld worden met een vitamine K-antagonist (VKA) naar Eliquis dient men te stoppen met warfarine of andere VKA-behandeling en te starten met Eliquis wanneer de internationale genormaliseerde ratio (INR)  $< 2$ .

Overstappen van behandeling met Eliquis naar een VKA

Bij het omzetten van patiënten die behandeld worden met Eliquis naar behandeling met een VKA, dient men door te gaan met het toedienen van Eliquis gedurende minstens 2 dagen na het starten van de behandeling met een VKA. De INR dient bepaald te worden twee dagen na de gelijktijdige

toediening van Eliquis en VKA en vóór de eerstvolgende geplande dosis Eliquis. De gelijktijdige toediening van Eliquis en VKA dient voortgezet te worden tot de  $INR \geq 2$ .

#### Ouderen

VTEp en VTEt – Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

nvAF – Er is geen dosisaanpassing nodig, behalve als aan de criteria voor dosisverlaging wordt voldaan (zie *Dosisverlaging* aan het begin van rubriek 4.2).

#### Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie zijn de volgende aanbevelingen van toepassing:

- voor de preventie van VTE bij electieve knie- of heupvervangingsoperatie (VTEp), voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt), is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2);
- voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met nvAF en serumcreatinine  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromol/l) die geassocieerd is met een leeftijd van  $\geq 80$  jaar of lichaamsgewicht  $\leq 60$  kg, is een dosisreductie nodig die hierboven staat beschreven. In de afwezigheid van andere criteria voor dosisreductie (leeftijd, lichaamsgewicht) is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) zijn de volgende aanbevelingen van toepassing (zie rubriek 4.4 en 5.2):

- voor de preventie van VTE bij electieve knie- of heupvervangingsoperatie (VTEp), voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt), dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt;
- voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met nvAF, dienen patiënten de lagere dosis apixaban 2,5 mg tweemaal daags te krijgen.

Omdat er geen klinische ervaring is bij patiënten met een creatinineklaring  $< 15$  ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, wordt apixaban niet aangeraden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### Leverfunctiestoornis

Eliquis is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico (zie rubriek 4.3).

Het middel wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Het middel kan met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh A of B). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met verhoogde leverenzymen (alanineaminotransferase (ALAT)/aspartaataminotransferase (ASAT)  $>2$  x ULN) of totaal bilirubine  $\geq 1,5$  x ULN werden uit de klinische studies uitgesloten. Daarom moet Eliquis met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Voordat de behandeling met Eliquis wordt gestart, dient een leverfunctietest te worden uitgevoerd.

### Lichaamsgewicht

VTep en VTet - Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

NvAF - Er is geen dosisaanpassing nodig, behalve als aan de criteria voor dosisverlaging wordt voldaan (zie *Dosisverlaging* aan het begin van rubriek 4.2).

### Geslacht

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2)

### Patiënten die katheterablatie ondergaan (nvAF)

Patiënten kunnen apixaban blijven gebruiken tijdens katheterablatie (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5).

### Patiënten die cardioversie ondergaan

Apixaban kan worden gestart of voortgezet in nvAF patiënten die mogelijk een cardioversie nodig hebben.

Voor patiënten die niet eerder behandeld waren met antistollingsmiddelen moet voorafgaand aan de cardioversie uitsluiting van een trombus in het linkeratrium, met behulp van een beeldgeleide benadering (bijvoorbeeld transoesofageale echocardiografie (TEE) of computertomografie (CT)) worden overwogen, in overeenstemming met de vastgestelde medische richtlijnen.

Voor patiënten die een behandeling met apixaban starten, moet 5 mg tweemaal daags worden toegediend gedurende ten minste 2,5 dag (5 enkele doses) vóór cardioversie om te zorgen voor adequate antistolling (zie rubriek 5.1). Het doseringsregime moet worden verlaagd tot 2,5 mg tweemaal daags voor ten minste 2,5 dagen (5 enkele doses) als de patiënt voldoet aan de criteria voor dosisverlaging (zie de bovenstaande rubrieken *Dosisverlaging* en *Nierfunctiestoornis*).

Als cardioversie nodig is voordat 5 doses apixaban kunnen worden toegediend, moet een oplaaddosis van 10 mg worden gegeven, gevolgd door 5 mg tweemaal daags. Het doseringsregime moet worden verlaagd tot een oplaaddosis van 5 mg gevolgd door 2,5 mg tweemaal daags als de patiënt voldoet aan de criteria voor dosisverlaging (zie de bovenstaande rubriek *Dosisverlaging* en *Nierfunctiestoornis*). De oplaaddosis moet ten minste 2 uur vóór cardioversie worden toegediend (zie rubriek 5.1).

Voor alle patiënten die cardioversie ondergaan, moet voorafgaand aan de cardioversie worden bevestigd dat de patiënt apixaban volgens voorschrift heeft genomen. Bij beslissingen over de start en de duur van de behandeling moet rekening worden gehouden met de vastgestelde aanbevelingen in de richtlijnen voor antistollingsbehandeling bij patiënten die cardioversie ondergaan.

### Patiënten met nvAF en acuut coronair syndroom (ACS) en/of percutane coronaire interventie (PCI)

Er is beperkte ervaring met behandeling met apixaban in de aanbevolen dosis voor nvAF-patiënten bij gebruik in combinatie met plaatjesaggregatieremmers bij patiënten met ACS en/of die PCI ondergaan nadat hemostase is bereikt (zie rubriek 4.4, 5.1).

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Eliquis bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

#### Oraal gebruik

Eliquis moet worden doorgeslikt met water, met of zonder voedsel.

Voor patiënten die niet in staat zijn om hele tabletten te slikken, mogen Eliquis-tabletten worden fijngemaakt en opgelost worden in water, 5% glucose in water (G5W), appelsap worden gemengd worden met appelmoes en onmiddellijk oraal worden toegediend (zie rubriek 5.2). Als alternatieve methode mogen Eliquis-tabletten worden fijngemaakt en opgelost in 60 ml water of G5W en onmiddellijk worden toegediend via nasogastrische sonde (zie rubriek 5.2).

Fijngemaakte Eliquis-tabletten zijn tot 4 uur stabiel in water, G5W, appelsap en appelmoes.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve klinisch significante bloedingen.
- Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico (zie rubriek 5.2).
- Laesie of aandoening indien beschouwd als een verhoogde risicofactor voor ernstige bloedingen. Hieronder kunnen huidige of recente gastro-intestinale ulceratie, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen, recent letsel aan hersenen of ruggenmerg, recente operatie aan hersenen, ruggenmerg of ogen, recente intracraniale bloeding, aanwezigheid van of verdenking van oesofageale varices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysma's of ernstige vasculaire afwijkingen in de hersenen of in het ruggenmerg vallen.
- Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen, zoals ongefractioneerde heparine, laag moleculair gewicht heparine (enoxaparine, dalteparine etc.), heparinederivaten (fondaparinux etc.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, rivaroxaban, dabigatran etc.), behalve in het specifieke geval van veranderen van anticoagulans (zie rubriek 4.2), indien ongefractioneerde heparine wordt gegeven in doses die nodig zijn om een centraal veneuze of arteriële katheter open te houden of wanneer ongefractioneerde heparine wordt gegeven tijdens katheterablatie voor atriumfibrilleren (zie rubriek 4.4 en 4.5).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Bloedingsrisico

Zoals bij andere antistollingsmiddelen dienen patiënten die apixaban gebruiken nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van bloedingen. Het wordt aangeraden het middel met voorzichtigheid te gebruiken bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloeding. Toediening van apixaban dient te worden stopgezet als ernstige bloeding optreedt (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Hoewel bij behandeling met apixaban routinematige monitoring van de blootstelling niet noodzakelijk is, kan een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor-Xa-assay nuttig zijn in uitzonderlijke situaties waarin informatie over blootstelling aan apixaban kan helpen bij het nemen van geïnformeerde klinische beslissingen, bijv. in geval van overdosering en noodchirurgie (zie rubriek 5.1).

Een middel om de anti-factor-Xa-activiteit van apixaban om te keren is beschikbaar.

#### Interacties met andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden

Als gevolg van een verhoogd bloedingsrisico is gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Het gelijktijdig gebruik van apixaban met plaatjesaggregatieremmers, verhoogt het risico op bloedingen (zie rubriek 4.5).

Vorzichtigheid is geboden als patiënten tegelijkertijd worden behandeld met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), of niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), waaronder acetylsalicylzuur.

Na een operatie wordt het gelijktijdig gebruik van plaatjesaggregatieremmers en apixaban niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met atriumfibrilleren en aandoeningen waarbij antistollingsbehandeling met een of meer middelen nodig is, dient een nauwkeurige afweging plaats te vinden van de potentiële voordelen tegen de potentiële risico's voordat deze behandeling gecombineerd wordt met apixaban.

In een klinisch studie met patiënten met atriumfibrilleren, zorgde gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur voor een toename van ernstig bloedingsrisico bij apixaban van 1,8% per jaar naar 3,4% per jaar en bij warfarine van 2,7% per jaar naar 4,6% per jaar. In dit klinische studie was er beperkt (2,1%) gelijktijdig gebruik van duale antistollingsbehandeling (zie rubriek 5.1).

Een klinische studie includeerde patiënten met atriumfibrilleren met ACS en/of die PCI en een geplande behandelingsperiode met een P2Y<sub>12</sub>-remmer, met of zonder acetylsalicylzuur, en oraal anticoagulans (apixaban of VKA) ondergingen gedurende 6 maanden. Gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur verhoogde het risico op ernstige of CRNM (Clinically Relevant Non-Major/Klinisch Relevant Niet-Ernstige) bloeding geclassificeerd door ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) bij met apixaban behandelde proefpersonen van 16,4% per jaar tot 33,1% per jaar (zie rubriek 5.1).

In een klinisch studie bij hoog-risico patiënten zonder atriumfibrilleren na acuut coronair syndroom (ACS) gekenmerkt door meerdere cardiale en niet-cardiale comorbiditeiten, die acetylsalicylzuur of de combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel kregen, werd er voor apixaban een significante toename gemeld in het risico op ernstige bloedingen geclassificeerd volgens ISTH (5,13% per jaar) vergeleken met placebo (2,04%) per jaar.

#### Gebruik van trombolytica voor de behandeling van acute ischemische beroerte

Er is zeer beperkte ervaring met het gebruik van trombolytica voor de behandeling van herseninfarct bij patiënten die apixaban krijgen (zie rubriek 4.5).

#### Patiënten met een prothetische hartklep

De veiligheid en werkzaamheid van apixaban zijn niet onderzocht bij patiënten met een prothetische hartklep, met of zonder atriumfibrilleren. Het gebruik van apixaban wordt daarom niet aanbevolen onder deze omstandigheden.

#### Patiënten met antifosfolipidesyndroom

Direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen zoals apixaban worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidesyndroom. In het bijzonder zou een behandeling met direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen bij patiënten die drievoudig positief zijn (voor lupus anticoagulans, anticardiolipine-antilichamen en anti- $\beta$ 2-glycoproteïne 1-antilichamen) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogd aantal recidiverende trombosevoorvallen in vergelijking met een behandeling met vitamine K-antagonisten.

#### Operaties en invasieve procedures

Behandeling met apixaban dient minstens 48 uur gestaakt te worden voorafgaand aan een electieve operatie of invasieve procedures met een matig of hoog bloedingsrisico. Hieronder vallen ook interventies waarvoor de kans op klinisch significante bloedingen niet kan worden uitgesloten of waarvoor het bloedingsrisico onacceptabel zou zijn.

Behandeling met apixaban dient minstens 24 uur voor een electieve operatie of invasieve procedures met een laag bloedingsrisico te worden gestaakt. Hieronder vallen ook interventies waarvan verwacht wordt dat eventueel optredende bloedingen minimaal, op niet-kritische plaats of eenvoudig onder controle te brengen zullen zijn.

Indien een operatie of invasieve procedures niet uitgesteld kunnen worden, dient de nodige voorzichtigheid te worden betracht, waarbij rekening gehouden moet worden met een verhoogd bloedingsrisico. Dit bloedingsrisico dient te worden afgewogen tegen de urgentie van interventie.

Behandeling met apixaban dient zo snel mogelijk opnieuw te worden gestart na de invasieve procedure of operatieve interventie, maar alleen als de klinische situatie dit toestaat en een adequate hemostase bereikt is (zie rubriek 4.2 voor cardioversie).

Voor patienten die katheterablatie voor atriale fibrillatie ondergaan, behandeling met apixaban hoeft niet te worden onderbroken (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.5).

#### Tijdelijke onderbreking

Het tijdelijk onderbreken van de behandeling met antistollingsmiddelen, waaronder apixaban, in verband met actieve bloedingen, electieve operaties of invasieve procedures zorgt voor een verhoogd risico op trombose. Onderbrekingen van de behandeling dienen te worden vermeden en als de antistollingsbehandeling met apixaban tijdelijk moet worden gestaakt ongeacht de reden, moet de behandeling zo snel mogelijk weer worden opgestart.

#### Spinale/epidurale anesthesie of punctie

Wanneer neuraxiale anesthesie (spinale/epidurale anesthesie) of spinale/epidurale punctie wordt toegepast, lopen patiënten die ter preventie van trombo-embolische complicaties met antitrombotica worden behandeld, het risico op een epiduraal of spinaal hematoom dat kan resulteren in langdurige of permanente paralyse. Het risico op deze voorvallen kan toenemen door postoperatief gebruik van epidurale verblijfskatheters of het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die van invloed zijn op de hemostase. Epidurale of intrathecale verblijfskatheters moeten ten minste 5 uur vóór de eerste dosis apixaban worden verwijderd. Het risico kan ook worden verhoogd door traumatische of herhaalde epidurale of spinale punctie. Patiënten moeten frequent worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van neurologische functiestoornissen (bijv. gevoelloosheid of zwakte van de benen, darm- of blaasdysfunctie). Als neurologische problemen worden opgemerkt, is dringend diagnose en behandeling noodzakelijk. Voorafgaand aan neuraxiale interventie dient de arts het mogelijke voordeel tegen het risico af te wegen bij met antistollingsmiddelen behandelde patiënten of bij patiënten die voor tromboseprofylaxe met antistollingsmiddelen moeten worden behandeld.

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van apixaban met epidurale of intrathecale verblijfskatheters. Indien de noodzaak daartoe bestaat en op basis van de farmacokinetische kenmerken van apixaban dient tussen de laatste dosis apixaban en de verwijdering van de katheter een tijdsinterval van 20-30 uur (d.w.z. 2 x de halfwaardetijd) te verstrijken en ten minste een dosis dient voor de verwijdering van de katheter overgeslagen te worden. De volgende dosis apixaban mag ten minste 5 uur na de verwijdering van de katheter gegeven worden. Zoals met alle nieuwe antistollingsmiddelen is de ervaring met neuraxiale blokkade beperkt en daarom wordt uiterste voorzichtigheid aangeraden bij het gebruik van apixaban bij een neuraxiale blokkade.

#### Hemodynamische instabiele PE-patiënten of patiënten die trombolysie of pulmonale embolectomie behoeven

Apixaban wordt niet aanbevolen als een alternatief voor ongefractioneerde heparines bij patiënten met pulmonaire embolie die hemodynamisch instabiel zijn of die trombolysie of pulmonale embolectomie ondergaan, omdat de veiligheid en werkzaamheid van apixaban niet zijn vastgesteld in deze klinische situaties.

#### Patiënten met actieve kanker

De werkzaamheid en veiligheid van apixaban in de behandeling van DVT, behandeling van PE en de preventie van herhaalde DVT en PE (VTET) bij patiënten met actieve kanker zijn niet vastgesteld.



### Patiënten met een nierfunctiestoornis

Beperkte klinische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 – 29 ml/min) toont aan dat apixabanplasmaconcentraties zijn verhoogd bij deze patiënten en dit kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico. Voor de preventie van VTE bij electieve knie- of heupvervangingsoperatie (VTEp), voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt), dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met nvAF dienen patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) en patiënten met serumcreatinine  $\geq 1.5$  mg/dl (133 micromol/l), in combinatie met een leeftijd  $\geq 80$  jaar of een lichaamsgewicht  $\leq 60$  kg, ook de lagere dosis apixaban 2,5 mg tweemaal daags te krijgen (zie rubriek 4.2).

Omdat er geen klinische ervaring is bij patiënten met een creatinineklaring  $< 15$  ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, wordt apixaban niet aangeraden bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2).

### Oudere patiënten

Een hogere leeftijd kan gepaard gaan met een verhoogd bloedingsrisico (zie rubriek 5.2).

Ook is voorzichtigheid vereist bij de gelijktijdige toediening van apixaban met acetylsalicylzuur bij oudere patiënten vanwege een mogelijk hoger bloedingsrisico.

### Lichaamsgewicht

Een laag lichaamsgewicht ( $< 60$  kg) kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico (zie rubriek 5.2).

### Patiënten met een leverfunctiestoornis

Apixaban is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico (zie rubriek 4.3).

Het middel wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Het dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh A of B) (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met verhoogde leverenzymen ALAT/ASAT  $>2$  x ULN of totaal bilirubine  $\geq 1,5$  x ULN werden uit de klinische studie uitgesloten. Daarom moet apixaban met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 5.2). Voordat de behandeling met apixaban wordt gestart, dient een leverfunctietest te worden uitgevoerd.

### Interactie met remmers van zowel cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) als P-glycoproteïne (P-gp)

Het gebruik van apixaban wordt niet aangeraden bij patiënten die gelijktijdig systemisch worden behandeld met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-gp, zoals azole antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) en hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir). Deze geneesmiddelen kunnen de blootstelling aan apixaban verhogen met een factor 2 (zie rubriek 4.5), of groter bij de aanwezigheid van bijkomende factoren die de blootstelling aan apixaban verhogen (bijv. ernstige nierinsufficiëntie).

### Interactie met inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp

Het gelijktijdige gebruik van apixaban met sterke CYP3A4- en P-gp-inductoren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan leiden tot een afname van ~50% in blootstelling aan apixaban. In een klinische studie bij patiënten met atriumfibrilleren werd een verminderde werkzaamheid en een verhoogd bloedingsrisico gezien wanneer apixaban gelijktijdig toegediend werd met sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp ten opzichte van het gebruik van apixaban alleen.

Bij patiënten die gelijktijdige systemische behandeling met sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp krijgen, zijn de volgende aanbevelingen van toepassing (zie rubriek 4.5):

- voor de preventie van VTE bij electieve heup of knieervangingsoperatie, voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met nvAF en voor de preventie van herhaalde DVT en PE dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt;
- voor de behandeling van DVT en PE dient apixaban niet te worden gebruikt omdat de werkzaamheid verminderd kan zijn.

### Heupfractuuroperatie

De werkzaamheid en veiligheid van apixaban is niet onderzocht in klinische studies bij patiënten die een heupfractuuroperatie ondergingen. Derhalve wordt het middel niet aangeraden bij deze patiënten.

### Laboratoriumparameters

Zoals verwacht worden stollingstests [bijv. protrombinetijd (PT), INR en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT)] beïnvloed door het werkingsmechanisme van apixaban. De veranderingen die worden waargenomen in deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis zijn gering en kunnen sterk variëren (zie rubriek 5.1).

### Informatie over hulpstoffen

Eliquis bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen met galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Remmers van CYP3A4 en P-gp

Gelijktijdige toediening van apixaban met ketoconazol (400 mg eenmaal daags), een sterke remmer van zowel CYP3A4 als P-gp, leidde tot een 2-voudige verhoging van de gemiddelde AUC van apixaban en een 1,6-voudige verhoging van de gemiddelde  $C_{max}$  van apixaban.

Het gebruik van apixaban wordt niet aangeraden bij patiënten die gelijktijdig systemisch worden behandeld met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-gp, zoals azole antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) en hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) (zie rubriek 4.4).

Van werkzame bestanddelen die niet worden beschouwd als sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-gp, (bijv. amiodaron, clarithromycine, diltiazem, fluconazol, naproxen, kinidine, verapamil), wordt verwacht dat ze de plasmaconcentraties van apixaban in mindere mate verhogen. Er is geen dosisaanpassing voor apixaban nodig bij gelijktijdige toediening met middelen die geen krachtige remmers van zowel CYP3A4 als P-gp zijn. Zo leidde het als een matige CYP3A4- en een zwakke P-gp-remmer beschouwde diltiazem (360 mg eenmaal daags) tot een 1,4-voudige toename van de gemiddelde AUC en een 1,3-voudige toename van de  $C_{max}$  van apixaban. Naproxen (500 mg,

eenmalige dosis) een remmer van P-gp, maar geen remmer van CYP3A4, leidde tot een 1,5-voudige en 1,6-voudige toename van respectievelijk de gemiddelde AUC en de gemiddelde  $C_{max}$ , van apixaban. Clarithromycine (500 mg, tweemaal daags), een remmer van P-gp en een sterke remmer van CYP3A4, leidde tot een 1,6-voudige en 1,3-voudige toename van respectievelijk de gemiddelde AUC en  $C_{max}$  van apixaban.

#### Inductoren van CYP3A4 en P-gp

Gelijktijdige toediening van apixaban met rifampicine, een sterke inductor van zowel CYP3A4 als P-gp, leidde tot een afname van ongeveer 54% en 42% in respectievelijk de gemiddelde AUC en de gemiddelde  $C_{max}$  van apixaban. Het gelijktijdige gebruik van apixaban met andere sterke CYP3A4- en P-gp-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan ook leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van apixaban. Er is geen dosisaanpassing voor apixaban nodig tijdens gelijktijdige behandeling met dergelijke geneesmiddelen. Bij patiënten die gelijktijdig systemisch behandeld worden met sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp dient apixaban echter met voorzichtigheid te worden toegediend voor de preventie van VTE in electieve heup- of knie vervangingsoperatie, de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met nvAF en voor de preventie van herhaalde DVT en PE.

Apixaban wordt niet aanbevolen voor de behandeling van DVT en PE bij patiënten die gelijktijdige systemische behandeling met sterke inductoren van zowel CYP3A4 en P-gp krijgen, omdat de werkzaamheid verminderd kan zijn (zie rubriek 4.4).

#### Antistollingsmiddelen, plaatjesaggregatieremmers, SSRI's/SNRI's en NSAID's

Vanwege een verhoogd bloedingsrisico, is gelijktijdige behandeling met andere anticoagulantia gecontra-indiceerd behalve onder de specifieke omstandigheden van het omzetten van antistollingsbehandeling, wanneer ongefractioneerde heparine wordt gegeven in doses die nodig zijn om een centraal veneuze of arteriële katheter open te houden of wanneer ongefractioneerde heparine wordt gegeven tijdens katheterablatie voor atriumfibrilleren (zie rubriek 4.3).

Na gecombineerde toediening van enoxaparine (enkele dosis van 40 mg) met apixaban (enkele dosis van 5 mg) werd een additief effect op de anti-Factor-Xa-werking waargenomen.

Farmacokinetische of farmacodynamische interacties waren niet evident wanneer apixaban gelijktijdig werd toegediend met eenmaal daags 325 mg acetylsalicylzuur.

Gelijktijdige toediening van apixaban met clopidogrel (75 mg eenmaal daags) of met de combinatie van clopidogrel 75 mg en acetylsalicylzuur 162 mg eenmaal daags, of met prasugrel (60 mg gevolgd door 10 mg eenmaal daags) in Fase-I-studies resulteerde niet in een relevante toename van de 'template' bloedingstijd, of verdere remming van plaatjesaggregatie in vergelijking met toediening van de plaatjesaggregatieremmers zonder apixaban. Stijgingen in stollingstesten (PT, INR en PTT) waren in overeenstemming met het effect van apixaban alleen.

Naproxen (500 mg), een remmer van P-gp, leidde tot een 1,5-voudige en 1,6-voudige toename van respectievelijk de gemiddelde AUC en de gemiddelde  $C_{max}$ , van apixaban. Voor apixaban werden overeenkomstige toenames waargenomen in stollingstests. Er werden geen veranderingen waargenomen in het effect van naproxen op door arachidonzuur geïnduceerde plaatjesaggregatie en er werd geen klinisch relevante verlenging van de bloedingstijd waargenomen na gelijktijdige toediening van apixaban en naproxen.

Ondanks deze bevindingen kunnen er individuen zijn met een meer uitgesproken farmacodynamische respons wanneer plaatjesaggregatieremmers gelijktijdig worden toegediend met apixaban. Apixaban dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als het gelijktijdig met SSRI's/SNRI's, NSAID's, acetylsalicylzuur en/of P2Y<sub>12</sub>-remmers wordt toegediend, aangezien deze geneesmiddelen doorgaans het bloedingsrisico verhogen (zie rubriek 4.4).

Er is beperkte ervaring met gelijktijdige toediening met andere plaatjesaggregatieremmers (zoals GPIIb / IIIa-receptorantagonisten, dipyridamol, dextran of sulfinpyrazon) of trombolytica. Aangezien dergelijke middelen het bloedingsrisico verhogen, wordt gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met apixaban niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### Andere gelijktijdige therapieën

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer apixaban gelijktijdig met atenolol of famotidine werd toegediend. Gelijktijdige toediening van 10 mg apixaban met 100 mg atenolol had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van apixaban. Na toediening van de twee geneesmiddelen samen waren de gemiddelde AUC en  $C_{max}$  van apixaban 15% en 18% lager dan bij toediening alleen. Toediening van 10 mg apixaban met 40 mg famotidine had geen effect op de AUC of  $C_{max}$  van apixaban.

#### Effect van apixaban op andere geneesmiddelen

*In vitro*-studies met apixaban lieten geen remmend effect zien op de activiteit van CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 of CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) en een zwak remmend effect op de activiteit van CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) bij concentraties die significant hoger zijn dan de maximale plasmaconcentraties die zijn waargenomen bij patiënten. Apixaban had geen inducerend effect op CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 bij een concentratie tot 20  $\mu M$ . Daarom wordt niet verwacht dat apixaban de metabolische klaring verandert van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door deze enzymen. Apixaban is geen belangrijke remmer van P-gp.

Bij hieronder beschreven studies die werden uitgevoerd met gezonde proefpersonen bracht apixaban geen relevante verandering in de farmacokinetiek van digoxine, naproxen of atenolol teweeg.

##### *Digoxine:*

Gelijktijdige toediening van apixaban (20 mg eenmaal daags) en digoxine (0,25 mg eenmaal daags), een P-gpsubstraat, had geen invloed op de AUC of  $C_{max}$  van digoxine. Daarom heeft apixaban geen remmend effect op door P-gp gemedieerd substraattransport.

##### *Naproxen:*

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis apixaban (10 mg) en naproxen (500 mg), een veel gebruikte NSAID, had geen enkel effect op de AUC of  $C_{max}$  van naproxen.

##### *Atenolol:*

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis apixaban (10 mg) en atenolol (100 mg), een veel gebruikte bètablokker, veranderde de farmacokinetiek van atenolol niet.

#### Actieve kool

Het toedienen van actieve kool vermindert de blootstelling aan apixaban (zie rubriek 4.9).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van apixaban bij zwangere vrouwen. Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg kan het gebruik van apixaban tijdens de zwangerschap beter vermeden worden.

### Borstvoeding

Het is onbekend of apixaban of metabolieten daarvan bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit over dieren beschikbare gegevens blijkt dat apixaban in de melk wordt

uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten om met de borstvoeding te stoppen of om de behandeling met apixaban stop te zetten/niet te starten rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

### Vruchtbaarheid

Studies met dieren die apixaban kregen toegediend, hebben geen effect op de vruchtbaarheid uitgewezen (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Eliquis heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van apixaban is onderzocht in 7 klinische fase III studies bij meer dan 21.000 patiënten; meer dan 5000 patiënten in VTEp-studies, meer dan 11.000 patiënten in nvAF-studies en meer dan 4000 patiënten in de VTE-behandel (VTEt)-studies, gedurende een gemiddelde totale blootstelling van respectievelijk 20 dagen, 1,7 jaar en 221 dagen (zie rubriek 5.1).

Vaak voorkomende bijwerkingen waren bloedingen, contusie, epistaxis en hematoom (zie tabel 2 voor het bijwerkingenprofiel en frequenties per indicatie).

In de VTEp-studies ondervond in totaal 11% van de patiënten die waren behandeld met tweemaal daags 2,5 mg apixaban bijwerkingen. De totale incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan bloedingen bij apixaban was 10% in de apixaban- vs. enoxaparine-studies.

In de nvAF-studies was de totale incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan bloedingen met apixaban 24,3% in de apixaban- vs. warfarinestudie en 9,6% in de apixaban- vs. acetylsalicylzuurstudie. In de studie naar apixaban vs. warfarine was de incidentie van ernstige gastro-intestinale bloedingen geclassificeerd volgens ISTH (inclusief bovenste gastro-intestinale, onderste gastro-intestinale en rectale bloedingen) met apixaban 0,76% per jaar. De incidentie van ernstige intraoculaire bloedingen met apixaban geclassificeerd volgens ISTH was 0,18% per jaar.

In de VTEt-studies was de totale incidentie van bijwerkingen die waren gerelateerd aan bloedingen 15,6% in de apixaban- vs. enoxaparine/warfarinestudie en 13,3% in de apixaban- vs. placebostudie (zie rubriek 5.1).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 geeft de bijwerkingen ingedeeld op basis van de systeem/orgaanklassen en frequenties gebruikmakend van de volgende indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) voor respectievelijk VTEp, nvAF en VTEt.

## **Tabel 2: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangingsoperatie hebben ondergaan (VTEp)</b>	<b>Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met nvAF, met één of meerdere risicofactoren (nvAF)</b>	<b>Behandeling van DVT en PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTET)</b>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			
Anemie	Vaak	Vaak	Vaak
Trombocytopenie	Soms	Soms	Vaak
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			
Overgevoeligheid, allergisch oedeem en anafylaxie	Zelden	Soms	Soms
Pruritus	Soms	Soms	Soms*
Angio-oedeem	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>			
Bloeding van de hersenen <sup>†</sup>	Niet bekend	Soms	Zelden
<i>Oogaandoeningen</i>			
Ooghemorragie (waaronder conjunctivale hemorragie)	Zelden	Vaak	Soms
<i>Bloedvataandoeningen</i>			
Bloeding, hematoom	Vaak	Vaak	Vaak
Hypotensie (waaronder hypotensie a.g.v. een verrichting)	Soms	Vaak	Soms
Intra-abdominale bloeding	Niet bekend	Soms	Niet bekend
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			
Epistaxis	Soms	Vaak	Vaak
Hemoptysis	Zelden	Soms	Soms
Bloeding in het ademhalingsstelsel	Niet bekend	Zelden	Zelden
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>			
Nausea	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale bloeding	Soms	Vaak	Vaak
Hemorroidale bloeding	Niet bekend	Soms	Soms
Mondbloeding	Niet bekend	Soms	Vaak
Bloederige feces	Soms	Soms	Soms
Rectale bloeding, bloedend tandvlees	Zelden	Vaak	Vaak
Retroperitoneale bloeding	Niet bekend	Zelden	Niet bekend
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			
Afwijkende leverfunctietest, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd bloedalkalinefosfatase, verhoogd bilirubine in bloed	Soms	Soms	Soms
Verhoogd gammaglutamyltransferase	Soms	Vaak	Vaak
Verhoogd alanineaminotransferase	Soms	Soms	Vaak
<i>Huid en onderhuidaandoeningen</i>			
Huiduitslag	Niet bekend	Soms	Vaak
Alopecia	Zelden	Soms	Soms
Erythema multiforme	Niet bekend	Zeer zelden	Niet bekend

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangingsoperatie hebben ondergaan (VTEp)</b>	<b>Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met nvAF, met één of meerdere risicofactoren (nvAF)</b>	<b>Behandeling van DVT en PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTET)</b>
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>			
Spierbloeding	Zelden	Zelden	Soms
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			
Hematurie	Soms	Vaak	Vaak
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			
Abnormale vaginale bloedingen, urogenitale bloeding	Soms	Soms	Vaak
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			
Bloeding op de toedieningsplaats	Niet bekend	Soms	Soms
<i>Onderzoeken</i>			
Occult bloed positief	Niet bekend	Soms	Soms
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>			
Kneuzing	Vaak	Vaak	Vaak
Postprocedurele bloeding (waaronder postprocedureel hematoom, wondbloeding, hematoom op punctieplaats van bloedvat en bloeding op de katheterplaats), wondsecretie, bloeding op de plaats van een incisie (waaronder hematoom op incisieplaats), operatieve bloeding	Soms	Soms	Soms
Traumatische hemorrhagie	Niet bekend	Soms	Soms

\* Er waren geen gevallen van gegeneraliseerde pruritus in CV185057 (lange termijn preventie van VTE)

† “Bloeding van de hersenen” omvat alle intracraniale en intraspinale bloedingen (d.w.z. hemorrhagische beroerte of putamen, cerebellaire, intraventriculaire of subdurale bloedingen).

Het gebruik van apixaban kan gepaard gaan met een verhoogd risico op occulte of met het blote oog zichtbare bloedingen vanuit een weefsel of orgaan, wat kan resulteren in posthemorragische anemie. De tekenen, symptomen en ernst zullen variëren afhankelijk van de locatie en graad of omvang van de bloeding (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering van apixaban kan resulteren in een hoger risico op bloedingen. Bij bloedingscomplicaties dient de behandeling te worden stopgezet en moet de oorzaak van het bloeden

worden achterhaald. Het starten van een passende behandeling, bijv. chirurgische hemostase, de transfusie van vers bevroren plasma of de toediening van een omkeermiddel voor factor-Xa-remmers moet worden overwogen.

Bij gecontroleerde klinische studies had oraal toegediende apixaban bij gezonde proefpersonen in doses tot 50 mg per dag gedurende 3 tot 7 dagen (25 mg tweemaal daags (bid) gedurende 7 dagen of 50 mg eenmaal daags (od) gedurende 3 dagen) geen klinisch relevante bijwerkingen.

Bij gezonde vrijwilligers leidde het toedienen van geactiveerde kool 2 en 6 uur na het innemen van een 20 mg-dosis van apixaban tot een afname in de gemiddelde AUC van apixaban met respectievelijk 50% en 27% en dit had geen invloed op C<sub>max</sub>. De gemiddelde halfwaardetijd van apixaban verminderde van 13,4 uur wanneer apixaban alleen werd toegediend naar respectievelijk 5,3 en 4,9 uur wanneer geactiveerde kool werd toegediend 2 en 6 uur na apixaban. Het toedienen van geactiveerde kool kan dus helpen bij het behandelen van een overdosering met apixaban of een onopzettelijke inname van apixaban.

Voor situaties waarvoor omkering van de antistolling nodig is vanwege levensbedreigende of ongecontroleerde bloedingen, is een omkeermiddel voor factor-Xa-remmers beschikbaar (zie rubriek 4.4). Toediening van protrombinecomplexconcentraten (PCC's) of recombinantfactor VIIa kan ook worden overwogen. Het terugdraaien van de farmacodynamische effecten van apixaban, zoals aangetoond met veranderingen in de trombinegeneratietest, was evident aan het einde van de infusie en bereikte de baselinewaarden binnen 4 uur na start van een 4-factor-PCC-infusie van 30 minuten bij gezonde vrijwilligers. Er is op dit moment echter geen klinische ervaring met het gebruik van 4-factor-PCC-producten om bloedingen terug te draaien bij individuen die apixaban hebben gekregen. Er is op dit moment geen ervaring met het gebruik van recombinantfactor VIIa bij personen die apixaban krijgen. Herdosering van recombinantfactor VIIa kan worden overwogen en moet worden getitreerd afhankelijk van het verminderen van de bloeding.

Afhankelijk van lokale beschikbaarheid, dient het raadplegen van een stollingsexpert te worden overwogen in geval van ernstige bloedingen.

Hemodialyse verminderde de apixaban-AUC met 14% bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (end-stage renal disease, ESRD), indien een enkelvoudige dosis van apixaban 5 mg oraal werd gegeven. Daarom lijkt het onwaarschijnlijk dat hemodialyse een effectief middel is om een overdosis van apixaban te behandelen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antithrombotica, directe factor-Xa-remmer, ATC-code: B01AF02

#### Werkingsmechanisme

Apixaban is een krachtige, orale, reversibele, directe en zeer selectieve actieve remmer van factor-Xa. Het heeft geen antitrombine-III nodig om antitrombotische activiteit te vertonen. Apixaban remt vrije en stolselgebonden factor-Xa, en protrombinaseactiviteit. Apixaban heeft geen directe effecten op plaatjesaggregatie, maar remt indirect de plaatjesaggregatie die wordt geïnduceerd door trombine. Door factor-Xa te remmen, voorkomt apixaban trombinevorming en trombusontwikkeling. Preklinische studies naar apixaban in diermodellen hebben antitrombotische werkzaamheid aangetoond bij de preventie van arteriële en veneuze trombose bij doses die de hemostase in stand hielden.

#### Farmacodynamische effecten



De farmacodynamische effecten van apixaban zijn een afspiegeling van het werkingsmechanisme (FXa-remming). Als gevolg van FXa-remming verlegt apixaban stollingstests zoals protrombinetijd (PT), INR en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT). De veranderingen die bij deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis worden waargenomen zijn gering en variëren sterk. Ze worden niet aanbevolen om de farmacodynamische effecten van apixaban te beoordelen. In de trombinegeneratietest verlaagde apixaban het endogene trombinepotentiaal, een maat voor trombinegeneratie in humaan plasma.

Apixaban vertoont ook anti-FXa-activiteit zoals duidelijk blijkt uit afname van de factor-Xa-enzymactiviteit bij meerdere commerciële anti-FXa tests, hoewel de resultaten verschilden per test. Gegevens van klinische studies zijn alleen beschikbaar voor het Rotachrom® Heparine chromogeen-assay. De anti-FXa-activiteit vertoont een sterk direct lineair verband met de plasmaconcentratie van apixaban en bereikt maximale waarden op het moment dat de plasmaconcentratie van apixaban maximaal is. Het verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en de anti-FXa-activiteit is ongeveer lineair over een breed dosisbereik van apixaban.

Tabel 3 hieronder laat de voorspelde steady-state blootstelling en anti-factor-Xa-activiteit zien voor iedere indicatie. Bij patiënten die apixaban gebruiken voor de preventie van VTE na een heup- of knievervangingsoperatie, laten de resultaten een minder dan 1,6-voudige fluctuatie in piek-dalniveaus zien. Bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren die apixaban gebruiken voor de preventie van beroerte en systemische embolie, laten de resultaten een minder dan 1,7-voudige fluctuatie in piek-dalniveaus zien. Bij patiënten die apixaban gebruiken voor de behandeling van DVT en PE of voor de preventie van herhaalde DVT en PE laten de resultaten een minder dan 2,2-voudige fluctuatie in piek-dalniveaus zien.

**Tabel 3: Voorspelde steady-state blootstelling en anti-Xa-activiteit van apixaban**

	<b>Apix. C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apix. C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apix. anti-Xa- activiteit, max (IE/ml)</b>	<b>Apix. anti-Xa- activiteit, min (IE/ml)</b>
Mediaan [5e, 95e percentiel]				
<i>Preventie van VTE: na electieve heup- of knievervangingsoperatie</i>				
2,5 mg tweemaal daags	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
<i>Preventie van beroerte en systemische embolie: nvAF</i>				
2,5 mg tweemaal daags*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg tweemaal daags	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt)</i>				
2,5 mg tweemaal daags	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg tweemaal daags	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg tweemaal daags	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

\* Populatie met aangepaste dosis is gebaseerd op 2 of 3 criteria voor dosisverlaging in de ARISTOTLE studie.

Hoewel behandeling met apixaban geen standaard blootstellingscontrole vereist, kan een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor-Xa-assay nuttig zijn in uitzonderlijke situaties waarin kennis over blootstelling aan apixaban kan helpen om geïnformeerde klinische beslissingen te nemen, bijv. overdosering en noodchirurgie.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### Preventie van VTE (VTEp): electieve heup- of knie vervangingsoperatie

Het klinische apixaban-programma werd opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van apixaban aan te tonen bij de preventie van VTE bij een breed scala aan volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangingsoperatie ondergaan. In totaal werden 8.464 patiënten gerandomiseerd bij twee toonaangevende, dubbelblinde, multinationale studies, waarbij apixaban 2,5 mg oraal tweemaal daags (4.236 patiënten) werd vergeleken met enoxaparine 40 mg eenmaal daags (4.228 patiënten). Tot deze totale groep behoorden 1.262 patiënten (618 in de apixaban-groep) van 75 jaar of ouder, 1.004 patiënten (499 in de apixaban-groep) met een laag lichaamsgewicht ( $\leq 60$  kg), 1.495 patiënten (743 in de apixaban-groep) met BMI  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup>, en 415 patiënten (203 in de apixaban-groep) met matige nierinsufficiëntie.

Aan de ADVANCE-3-studie werd deelgenomen door 5.407 patiënten die een electieve heupvervangingsoperatie ondergingen, en aan de ADVANCE-2-studie werd deelgenomen door 3.057 patiënten die een electieve knie vervangingsoperatie ondergingen. Proefpersonen kregen oraal tweemaal daags (po bid) 2,5 mg apixaban of enoxaparine subcutaan eenmaal daags (sc od) 40 mg toegediend. De eerste dosis apixaban werd 12 tot 24 uur na de operatie gegeven, terwijl met enoxaparine 9 tot 15 uur vóór de operatie werd begonnen. Zowel apixaban als enoxaparine werden in de ADVANCE-3-studie gedurende 32-38 dagen en in de ADVANCE-2-studie gedurende 10-14 dagen gegeven.

Op basis van de medische voorgeschiedenis van de patiënten in de onderzochte populatie van ADVANCE-3 en ADVANCE-2 (8.464 patiënten) had 46% hypertensie, 10% hyperlipidemie, 9% diabetes en 8% een kransslagaderziekte.

Apixaban bleek statistisch superieur aan enoxaparine bij zowel electieve heup- als knie vervangingschirurgie (zie tabel 4), betreffende het reduceren van het primaire eindpunt, een samenstelling van Alle VTE/dood (ongeacht oorzaak), als ook het eindpunt Ernstige VTE, een samenstelling van proximale DVT, niet-fatale PE, en VTE-gerelateerd overlijden.

**Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten van toonaangevende fase-III-studies**

Studie	ADVANCE-3 (heup)			ADVANCE-2 (knie)		
	Apixaban 2,5 mg po tweemaal daags 35 ± 3 d	Enoxaparine 40 mg sc eenmaal daags 35 ± 3 d	p- waarde	Apixaban 2,5 mg po tweemaal daags 12 ± 2 d	Enoxaparine 40 mg sc eenmaal daags 12 ± 2 d	p-waarde
Totale VTE/overlijden (alle oorzaken)						
Aantal voorvallen/proefper sonen	27/1949 1,39%	74/1.917 3,86%	<0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Frequentie van voorvallen						
Relatief risico 95%-BI	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
Ernstige VTE						
Aantal voorvallen/proefper sonen	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	0,0107	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	0,0373
Frequentie van voorvallen						
Relatief risico 95%-BI	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

De veiligheidseindpunten Ernstige bloedingen, de samenstelling van ernstige en CRNM-bloedingen, en Alle bloedingen lieten vergelijkbare cijfers zien voor patiënten behandeld met 2,5 mg apixaban en patiënten behandeld met 40 mg enoxaparine (zie tabel 5). Alle bloedingscriteria betroffen bloedingen op de operatieplaats.

**Tabel 5: Bloedingsresultaten van toonaangevende fase-III-studies\***

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg po tweemaal daags 35 ± 3 d	Enoxaparine 40 mg sc eenmaal daags 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg po tweemaal daags 12 ± 2 d	Enoxaparine 40 mg sc eenmaal daags 12 ± 2 d
Alle behandelde	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
<b>Behandelingsperiode<sup>1</sup></b>				
Ernstig	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fataal	0	0	0	0
Ernstig + KRNE	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Alle bloedingen	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<b>Behandelingsperiode na de operatie<sup>2</sup></b>				
Ernstig	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fataal	0	0	0	0
Ernstig + KRNE	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Alle bloedingen	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

\* Alle bloedingscriteria omvatten bloedingen op de operatieplaats.

<sup>1</sup> Omvat voorvallen die optraden na eerste dosis enoxaparine (vóór de operatie)

<sup>2</sup> Omvat voorvallen die optraden na eerste dosis apixaban (na de operatie)

De totale incidentie van de bijwerkingen van bloedingen, anemie en afwijkende transaminasen (bijv. ALAT-spiegels) waren in aantallen lager bij patiënten behandeld werden met apixaban in vergelijking tot enoxaparine, in de fase II en fase III studies bij electieve heup- en knie vervangingsoperaties.

In de studie met knie vervangingschirurgie gedurende de geplande behandelingsperiode werden in de apixabanarm 4 gevallen van PE tegenover geen enkel geval in de enoxaparinarms gediagnosticeerd. Er kan geen verklaring worden gegeven voor dit grotere aantal van PE.

#### Preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF)

Een totaal van 23.799 patiënten werd gerandomiseerd in het klinische programma (ARISTOTLE: apixaban versus warfarine, AVERROES: apixaban versus acetylsalicylzuur) waaronder 11.927 gerandomiseerd naar apixaban. Het programma was ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid aan te tonen van apixaban voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) en een of meer additionele risicofactoren, zoals:

- voorafgaande beroerte of TIA (transiënte ischemische aanval)
- leeftijd ≥ 75 jaar
- hypertensie
- diabetes mellitus
- symptomatisch hartfalen (NYHA klasse ≥ II)

#### ARISTOTLE-studie

In de ARISTOTLE-studie werden in totaal 18.201 patiënten gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met apixaban 5 mg tweemaal daags (of 2,5 mg tweemaal daags bij specifieke patiënten [4,7%], zie rubriek 4.2) of warfarine (beoogde INR-bereik 2,0-3,0). Patiënten werden blootgesteld aan de werkzame stof in de studie gedurende gemiddeld 20 maanden. De gemiddelde leeftijd was 69,1 jaar, de gemiddelde CHADS<sub>2</sub>-score was 2,1, en 18,9% van de patiënten had eerder een beroerte of TIA gehad.

Apixaban bereikte in de studie statistisch significante superioriteit voor het primaire eindpunt van preventie van beroerte (hemorragisch of ischemisch) en systemische embolie (zie tabel 6), vergeleken met warfarine.

**Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met atriumfibrilleren in de ARISTOTLE-studie**

	<b>apixaban</b> N=9.120 n (%/jr)	<b>warfarine</b> N=9.081 n (%/jr)	<b>hazard ratio</b> (95%-BI)	<b>p-waarde</b>
Beroerte of systemische embolie	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Beroerte				
Ischemisch of niet-gespecificeerd	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Hemorragisch	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Systemische embolie	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

Voor patiënten die gerandomiseerd waren naar warfarine, was het mediane percentage van tijd binnen het therapeutische bereik (TTR) (INR 2–3) 66%.

Apixaban liet een afname zien in beroerte en systemische embolie vergeleken met warfarine tussen de verschillende niveaus van centrum-TTR; binnen het hoogste kwartiel van TTR per centrum, was de hazard ratio voor apixaban vs. warfarine 0,73 (95%-BI, 0,38; 1,40).

Belangrijke secundaire eindpunten van ernstige bloedingen en overlijden ongeacht de oorzaak werden getest in een vooraf gespecificeerde hiërarchische teststrategie om de totale type 1-fout in de studie te controleren. Statistisch significante superioriteit werd ook bereikt in de belangrijkste secundaire eindpunten van zowel ernstige bloedingen en overlijden ongeacht de oorzaak (zie tabel 7). Bij betere controle van de INR verminderden de waargenomen voordelen van apixaban vergeleken met warfarine met betrekking tot het effect op overlijden ongeacht de oorzaak.

**Tabel 7: Secundaire eindpunten voor patiënten met atriumfibrilleren in de ARISTOTLE-studie**

	<b>Apixaban</b> N = 9.088 n (%/jaar)	<b>warfarine</b> N = 9.052 n (%/jaar)	<b>hazard ratio</b> (95%-BI)	<b>p-waarde</b>
<b>Uitkomsten bloedingen</b>				
Ernstig*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	<0,0001
Fataal	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraniaal	52 (0,33)	122 (0,80)		
Ernstige+ CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	<0,0001
Alle	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	<0,0001
<b>Andere eindpunten</b>				
Dood door alle oorzaken	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Myocardinfarct	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

\*Ernstige bloeding zoals gedefinieerd volgens de criteria van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

Het totale percentage van staken van de behandeling als gevolg van bijwerkingen was 1,8% voor apixaban en 2,6% voor warfarine in de ARISTOTLE-studie.

De werkzaamheidsresultaten voor vooraf gespecificeerde subgroepen, waaronder CHADS<sub>2</sub>-score, leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, status van nierfunctie, eerdere beroerte of TIA en diabetes waren consistent met de primaire werkzaamheidsresultaten voor de totale populatie die werd onderzocht in de studie.

De incidentie van volgens ISTH-criteria ernstige gastro-intestinale bloedingen (waaronder bovenste gastro-intestinale, lagere gastro-intestinale en rectale bloedingen) was 0,76%/jaar met apixaban en 0,86%/jaar met warfarine.

De resultaten voor ernstige bloedingen bij vooraf gespecificeerde subgroepen waaronder CHADS<sub>2</sub>-score, leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, status van nierfunctie, eerdere beroerte of TIA en diabetes waren consistent met de resultaten voor de totale populatie die in de studie werd onderzocht.

#### AVERROES-studie

In de AVERROES-studie werden in totaal 5.598 patiënten voor wie behandeling met VKA volgens onderzoekers niet geschikt leek, gerandomiseerd naar behandeling met apixaban 5 mg tweemaal daags (of 2,5 mg tweemaal daags bij specifieke patiënten [6,4%], zie rubriek 4.2) of acetylsalicylzuur. Acetylsalicylzuur werd gegeven als eenmaaldaagse dosis van 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) of 324 mg (6,6%) afhankelijk van het oordeel van de onderzoeker. Patiënten werden blootgesteld aan de werkzame stof in de studie voor een gemiddelde van 14 maanden. De gemiddelde leeftijd was 69,9 jaar, de gemiddelde CHADS<sub>2</sub>-score was 2,0, en 13,6% van de patiënten had eerder een beroerte of TIA gehad.

Veelvoorkomende redenen dat VKA-behandeling niet geschikt was in de AVERROES-studie, waren o.a. het mogelijk/waarschijnlijk niet kunnen bereiken van INR's bij de benodigde intervallen (42,6%), patiënten die behandeling met VKA weigeren (37,4%), een CHADS<sub>2</sub> score van 1 en artsen die behandeling met VKA niet aanraadden (21,3%), patiënten die zich mogelijk niet aan de instructies voor behandeling met een VKA konden houden (15,0%) en (verwachte) problemen met het opnemen van contact met patiënten in geval van urgente dosisaanpassingen (11,7%).

De AVERROES-studie werd eerder beëindigd op basis van een aanbeveling van de onafhankelijke Commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee) als gevolg van duidelijk bewijs van vermindering van beroerte en systemische embolie met een acceptabel veiligheidsprofiel.

Het totale percentage van staken van de behandeling als gevolg van bijwerkingen was 1,5% voor apixaban en 1,3% voor acetylsalicylzuur in de AVERROES-studie.

In de studie bereikte apixaban statistisch significante superioriteit in het primaire eindpunt van preventie van beroerte (hemorragisch, ischemisch of niet nader gespecificeerd) of systemische embolie (zie tabel 8) vergeleken met acetylsalicylzuur.

**Tabel 8: Belangrijkste werkzaamheidsresultaten bij patiënten met atriumfibrilleren in de AVERROES-studie**

	<b>Apixaban</b> N = 2.807 n (%/jaar)	<b>acetylsalicylzuur</b> N = 2.791 n (%/jaar)	<b>hazard ratio</b> <b>(95%-BI)</b>	<b>p- waarde</b>
Beroerte of systemische embolie*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	<0,0001
Beroerte				
Ischemisch of niet-gespecificeerd	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Hemorragisch	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Systemische embolie	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Beroerte, systemische embolie, myocardinfarct of vasculaire doodsoorzaak*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Myocardinfarct	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Vasculaire doodsoorzaak	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Overlijden ongeacht de oorzaak †	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

\* Beoordeeld door middel van sequentiële teststrategie ontworpen om de totale type I-fout in de studie te controleren.

† Secundair eindpunt.

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tussen apixaban en acetylsalicylzuur (zie tabel 9).

**Tabel 9: Bloedingen bij patiënten met atriumfibrilleren in de AVERROES-studie**

	<b>Apixaban N = 2.798 n (%/jaar)</b>	<b>acetylsalicylzuur r N = 2.780 n (%/jaar)</b>	<b>hazard ratio (95%- BI)</b>	<b>p- waarde</b>
Ernstig*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
fataal, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
intracraniaal, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Ernstig + KRNE†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Alle	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

\*Ernstige bloeding zoals gedefinieerd volgens criteria van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

†Klinisch relevant niet ernstig

#### *nvAF-patiënten met ACS en/of die PCI ondergaan*

AUGUSTUS, een open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd 2 bij 2 factorieel onderzoek, nam 4614 patiënten met nvAF op die ACS (43%) hadden en/of een PCI (56%) ondergingen. Alle patiënten kregen achtergrondtherapie met een P2Y12-remmer (clopidogrel: 90,3%) voorgeschreven volgens de lokale zorgstandaard.

Patiënten werden tot 14 dagen na de ACS en/of PCI gerandomiseerd naar apixaban 5 mg tweemaal daags (2,5 mg tweemaal daags als aan twee of meer van de criteria voor dosisverlaging werd voldaan; 10% kreeg een lagere dosis) of VKA en ofwel acetylsalicylzuur (81 mg eenmaal daags) of placebo. De gemiddelde leeftijd was 69,9 jaar, 94% van de gerandomiseerde patiënten had een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score > 2, en 47% had een HAS-BLED-score > 3. Voor patiënten die waren gerandomiseerd naar VKA, was het gedeelte van de tijd in therapeutisch bereik (TTR) (INR 2-3) 56%, met 32% van de tijd onder TTR en 12% boven TTR.

Het primaire doel van AUGUSTUS was het beoordelen van de veiligheid, met als primair eindpunt ernstige of CRNM-bloeding geassocieerd door ISTH. In de vergelijking tussen apixaban en VKA deed het primaire veiligheidseindpunt van ernstige of CRNM-bloeding geassocieerd door ISTH op maand 6 zich voor bij respectievelijk 241 (10,5%) en 332 (14,7%) patiënten in de apixaban-arm en de VKA-arm (HR = 0,69, 95%-BI: 0,58, 0,82; 2-zijdige p <0,0001 voor non-inferioriteit en p <0,0001 voor superioriteit). Voor VKA toonden aanvullende analyses met behulp van subgroepen voor TTR aan dat het hoogste bloedingspercentage geassocieerd was met het laagste kwartiel van TTR. De mate van bloeding was vergelijkbaar tussen apixaban en het hoogste kwartiel van TTR.

In de vergelijking van acetylsalicylzuur versus placebo deed het primaire veiligheidseindpunt van ernstige of CRNM-bloeding geassocieerd door ISTH op maand 6 zich voor bij respectievelijk 367 (16,1%) en 204 (9,0%) patiënten in de acetylsalicylzuur-arm en de placebo-arm (HR = 1,88, 95%-BI: 1,58, 2,23; tweezijdig p <0,0001).

Specifiek bij met apixaban behandelde patiënten trad ernstige of CRNM-bloeding op bij respectievelijk 157 (13,7%) en 84 (7,4%) patiënten in de acetylsalicylzuur-arm en de placebo-arm. Bij met VKA-behandelde patiënten trad ernstige of CRNM-bloeding op bij respectievelijk 208 (18,5%) en 122 (10,8%) patiënten in de acetylsalicylzuur-arm en de placebo-arm.

Andere effecten van de behandeling werden geëvalueerd als een secundair doel van de studie, met samengestelde eindpunten.

In de vergelijking tussen apixaban en VKA kwam het samengestelde eindpunt van overlijden of heropname in het ziekenhuis voor bij respectievelijk 541 (23,5%) en 632 (27,4%) patiënten in de apixaban- en de VKA-arm. Het samengestelde eindpunt van overlijden of ischemisch voorval (beroerte, myocardinfarct, stenttrombose of urgente revascularisatie) trad op bij respectievelijk 170 (7,4%) en 182 (7,9%) patiënten in de apixaban- en de VKA-arm.

In de vergelijking tussen acetylsalicylzuur en placebo kwam het samengestelde eindpunt van overlijden of heropname in het ziekenhuis voor bij respectievelijk 604 (26,2%) en 569 (24,7%) patiënten in de acetylsalicylzuur- en de placebo-arm. Het samengestelde eindpunt van overlijden of ischemisch voorval (beroerte, myocardinfarct, stenttrombose of dringende revascularisatie) trad op bij respectievelijk 163 (7,1%) en 189 (8,2%) patiënten in de acetylsalicylzuur- en de placebo-arm.

#### Patiënten die cardioversie ondergaan

Aan de EMANATE, een open-label, multicenter studie, namen 1500 patiënten deel die naïef waren voor orale antistollingsmiddelen of minder dan 48 uur waren voorbehandeld en die cardioversie voor nvAF zouden krijgen. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar apixaban of heparine en /of VKA ter preventie van cardiovasculaire bijwerkingen. Elektrische en/of farmacologische cardioversie werd uitgevoerd na ten minste 5 doses van apixaban 5 mg tweemaal daags (of 2,5 mg tweemaal daags bij geselecteerde patiënten (zie rubriek 4.2)) of minstens 2 uur na een oplaaddosis van 10 mg (of een 5 mg oplaaddosis bij geselecteerde patiënten (zie rubriek 4.2)) indien eerdere cardioversie nodig was. In de apixaban-groep kregen 342 patiënten een oplaaddosis (331 patiënten kregen de dosis van 10 mg en 11 patiënten kregen de dosis van 5 mg).

Er waren geen beroertes (0%) in de apixaban-groep (n= 753) en 6 (0,80%) beroertes in de heparine-en/of VKA-groep (n = 747; RR 0,00, 95%-BI 0,00, 0,64). Overlijden met alle oorzaken trad op bij 2 patiënten (0,27%) in de apixaban-groep en 1 patiënt (0,13%) in de heparine- en/of VKA-groep. Er werd geen systemische embolie gemeld.

Ernstige bloedingen en KNRE-bloedingen traden op bij respectievelijk 3 (0,41%) en 11 (1,50%) patiënten in de apixaban-groep, vergeleken met 6 (0,83%) en 13 (1,80%) patiënten in de heparine-en/of VKA-groep.

Deze exploratieve studie liet vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid zien tussen apixaban en heparine en/of VKA behandelingsgroepen in de setting van cardioversie.

#### Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt)

Het klinische onderzoeksprogramma (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparine/warfarine, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) was ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van apixaban bij de behandeling van DVT en/of PE (AMPLIFY) en verlengde behandeling voor de preventie van herhaalde DVT en/of PE na 6 tot 12 maanden van behandeling met een anticoagulans voor DVT en/of PE (AMPLIFY\_EXT). Beide studies waren gerandomiseerde, parallel-groepen, dubbelblinde, multinationale studies bij patiënten met symptomatische proximale DVT of symptomatische PE. Alle belangrijke veiligheids- en werkzaamheidseindpunten waren vastgesteld door een onafhankelijk geblindeerd comité.

#### AMPLIFY-studie

In de AMPLIFY-studie werden in totaal 5.395 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met apixaban 10 mg tweemaal daags oraal genomen gedurende 7 dagen, gevolgd door apixaban 5 mg tweemaal daags oraal genomen gedurende 6 maanden, ofwel met enoxaparine 1 mg/kg tweemaal daags subcutaan gegeven, gedurende minstens 5 dagen (tot  $INR \geq 2$ ) en warfarine (target INR bereik 2,0-3,0) oraal genomen gedurende 6 maanden.

De gemiddelde leeftijd was 56,9 jaar en 89,8% van de gerandomiseerde patiënten hadden VTE-aandoeningen zonder aanwijsbare oorzaak.

Voor patiënten die gerandomiseerd waren naar warfarine was het gemiddelde percentage van tijd binnen het therapeutische bereik (TTR) (INR 2,0-3,0) 60,9. Apixaban liet een afname zien in herhaalde symptomatische VTE of VTE-gerelateerde overlijdens tussen de verschillende niveaus van centrum-TTR; binnen het hoogste kwartiel van TTR per centrum, was het relatieve risico voor apixaban vs. enoxaparine/warfarine 0,79 (95%-BI, 0,39, 1,61).

In het onderzoek liet apixaban zien dat het non-inferieur is aan enoxaparine/warfarine in het gecombineerde primaire eindpunt van vastgestelde herhaalde symptomatische VTE (niet-fatale DVT of niet-fatale PE) of VTE-gerelateerd overlijden (zie tabel 10).

**Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten in de AMPLIFY studie**

	<b>Apixaban N=2.609 n (%)</b>	<b>Enoxaparine/warfarine N=2.635 n (%)</b>	<b>Relatief risico (95%-BI)</b>
VTE of VTE-gerelateerd overlijden	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-gerelateerd overlijden	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE of overlijden met alle oorzaken	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
VTE or CV-gerelateerd overlijden	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
VTE, VTE-gerelateerd overlijden, of ernstige bloeding	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

\* Non-inferieur vergeleken met enoxaparine/warfarine (p-waarde <0,0001)

De werkzaamheid van apixaban bij initiële behandeling van VTE was consistent tussen patiënten die behandeld waren voor een PE [relatief risico 0,9; 95%-BI (0,5, 1,6)] of DVT [relatief risico 0,8; 95%-BI (0,5, 1,30)]. Werkzaamheid tussen subgroepen, waaronder leeftijd, geslacht, body mass index (BMI), nierfunctie, erst van PE, plaats van DVT thrombus en voorafgaande parenteraal heparinegebruik was meestal consistent.

Het primaire veiligheidseindpunt was ernstige bloeding. In de studie was apixaban statistisch superieur aan enoxaparine/warfarine in het primaire eindpunt [relatieve risico 0,31, 95% betrouwbaarheidsinterval (0,17, 0,55), p-waarde <0.0001] (zie tabel 11).

**Tabel 11: Bloedingsresultaten in de AMPLIFY studie**

	<b>Apixaban N=2.676 n (%)</b>	<b>Enoxaparine/warfarine N=2.689 n (%)</b>	<b>Relatief risico (95%-BI)</b>
Ernstig	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Ernstig + KRNE	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Niet-ernstige	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Alle bloedingen	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

De vastgestelde ernstige bloedingen en CRNM-bloedingen naar iedere anatomische plaats waren over het algemeen lager in de apixabangroep vergeleken met de enoxaparine/warfarinegroep. Vastgestelde ISTH ernstige gastro-intestinale bloedingen traden op bij 6 (0,2%) van de met apixaban behandelde patiënten en 17 (0,6%) van de met enoxaparine/warfarine behandelde patiënten.



### AMPLIFY-EXT-studie

In de AMPLIFY-EXT-studie werden in totaal 2.482 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met apixaban 2,5 mg tweemaal daags oraal genomen, apixaban 5 mg tweemaal daags oraal genomen, of placebo gedurende 12 maanden na afronden van 6 tot 12 maanden van initiële behandeling met anticoagulantia. Van deze patiënten deden er 836 (33,7%) mee aan de AMPLIFY-studie voorafgaand aan deelname aan de AMPLIFY-EXT-studie.

De gemiddelde leeftijd was 56,7 jaar en 91,7% van de gerandomiseerde patiënten hadden VTE aandoeningen zonder aanwijsbare oorzaak.

In de studie waren beide doseringen van apixaban statistisch superieur aan placebo in het primaire eindpunt van symptomatische, herhaalde VTE (niet-fatale DVT of niet-fatale PE) of overlijden met alle oorzaken (zie tabel 12).

**Tabel 12: Werkzaamheidsresultaten in de AMPLIFY-EXT-studie**

	Apixaban		Placebo	Relatief risico (95%-BI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Herhaalde VTE of overlijden met alle oorzaken	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11, 0,33) <sup>‡</sup>
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Overlijden met alle oorzaken	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Herhaalde VTE of VTE gerelateerd overlijden	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Herhaalde VTE of CV-gerelateerd overlijden	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Niet-fatale DVT <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Niet-fatale PE <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
VTE-gerelateerd overlijden	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

<sup>‡</sup> p-waarde <0,0001

\* Voor patiënten met meer dan één bijwerking die bijdraagt aan het samengestelde eindpunt werd alleen de eerste bijwerking gemeld (bijv. als een patiënt eerst een DVT en daarna een PE had, werd alleen de DVT gemeld)

<sup>†</sup> Individuele patiënten kunnen meer dan één bijwerking hebben en in beide classificaties vertegenwoordigd zijn

De werkzaamheid van apixaban voor de preventie van herhaalde VTE was consistent tussen de subgroepen, waaronder leeftijd, geslacht, BMI en nierfunctie.

Het primaire veiligheidseindpunt was ernstige bloeding tijdens de behandelperiode. In de studie was de incidentie van ernstige bloedingen voor beide apixabandoseringen niet statistisch verschillend van placebo. Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige + CRNM, niet-ernstige en alle bloedingen tussen de apixaban 2,5 mg tweemaal daags en placebo behandelgroepen (zie tabel 13).

**Tabel 13: Bloedingsresultaten in de AMPLIFY-EXT-studie**

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relatief risico (95%-BI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
		n (%)			
Ernstig	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Ernstige+ CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Niet-ernstige	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Alle	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Vastgestelde ISTH ernstige gastro-intestinale bloedingen traden op in 1 (0,1%) van de met apixaban behandelde patiënten bij de 5 mg tweemaal dagelijkse dosis, in geen van de patiënten bij de 2,5 mg tweemaal dagelijkse dosis en in 1 (0,1%) van de met placebo behandelde patiënten.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Eliquis in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij veneuze en arteriële embolie en trombose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van apixaban is ongeveer 50% voor doses tot 10 mg. Apixaban wordt snel geabsorbeerd en maximale concentraties ( $C_{max}$ ) komen 3 tot 4 uur na tabletinname voor. Inname met voedsel heeft geen effect op de AUC of  $C_{max}$  van apixaban bij de 10 mg dosis. Apixaban kan al dan niet met voedsel worden ingenomen.

Apixaban vertoont een lineaire farmacokinetiek met dosisproportionele toenames in blootstelling voor orale doses tot 10 mg. Bij doses  $\geq 25$  mg vertoont apixaban dissolutiebepaalde absorptie met verminderde biologische beschikbaarheid. De blootstellingsparameters van apixaban vertonen een lage tot matige variabiliteit wat tot uiting komt in een within-subject en inter-subject variabiliteit van respectievelijk  $\sim 20\%$  CV en  $\sim 30\%$  CV.

Na orale toediening van 10 mg apixaban als 2 fijngemaakte 5 mg tabletten opgelost in 30 ml water, was de blootstelling vergelijkbaar met blootstelling na orale toediening van 2 hele 5 mg tabletten. Na orale toediening van 10 mg apixaban als 2 fijngemaakte 5 mg tabletten in 30 g appelmoes, waren de  $C_{max}$  en AUC respectievelijk 21% en 16% lager vergeleken met de toediening van 2 hele 5 mg tabletten. De vermindering in blootstelling wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Na toediening van een fijngemaakte 5 mg apixaban-tablet opgelost in 60 ml G5W en toegediend via een nasogastrische sonde, was de blootstelling vergelijkbaar met die was waargenomen in andere klinische studies bij gezonde vrijwilligers na inname van een enkele orale 5 mg apixaban-tablet.

Op basis van het voorspelbare dosisproportionele farmacokinetische profiel van apixaban zijn de resultaten van biologische beschikbaarheid uit de uitgevoerde studies van toepassing op de lagere apixaban-doses.

### Distributie

De plasma-eiwitbinding bij mensen is ongeveer 87%. Het distributievolume ( $V_{ss}$ ) is ongeveer 21 liter.

### Biotransformatie en eliminatie

Apixaban heeft meerdere eliminatieroutes. Van de bij mensen toegediende dosis apixaban werd ongeveer 25% teruggevonden als metabolieten, waarbij het merendeel werd teruggevonden in de feces. Ongeveer 27% van de totale klaring van apixaban is terug te voeren op renale excretie. In klinische en niet-klinische studies werden aanvullende bijdragen van respectievelijk biliare en directe intestinale excretie waargenomen.

Apixaban heeft een totale klaring van ongeveer 3,3 l/uur en een halfwaardetijd van ongeveer 12 uur.

Biotransformatie vindt voornamelijk plaats via O-demethylering en hydroxylering bij het 3-oxopiperidinyngedeelte. Apixaban wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP3A4/5, met geringe bijdragen van CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 en 2J2. In menselijk plasma is onveranderd apixaban het belangrijkste werkzame stof gerelateerde bestanddeel, zonder actieve circulerende metabolieten. Apixaban is een substraat van transporteiwitten, P-gp en borstkankerresistentieproteïne (BCRP).

### Ouderen

Oudere patiënten (boven 65 jaar) hadden hogere plasmaconcentraties dan jongere patiënten, met gemiddelde AUC-waarden die ongeveer 32% hoger waren en zonder verschil in  $C_{max}$ .

### Nierfunctiestoornis

Een verminderde nierfunctie had geen invloed op de maximale concentratie van apixaban. Een toename van de blootstelling aan apixaban correleerde met een afname van de nierfunctie (dit werd vastgesteld via meting van de creatinineklaring). Bij personen met lichte (creatinineklaring 51-80 ml/min), matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en ernstige (creatinineklaring 15-29 ml/min) nierinsufficiëntie waren de plasmaconcentraties (AUC) van apixaban respectievelijk 16, 29 en 44% verhoogd vergeleken met personen met een normale creatinineklaring. Nierinsufficiëntie had geen duidelijk effect op het verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en de anti-FXa-activiteit.

Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (ESRD) was de AUC van apixaban in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie met 36% verhoogd wanneer een enkelvoudige dosis van apixaban 5 mg was toegediend direct na hemodialyse. Hemodialyse, gestart twee uur na toediening van een enkelvoudige dosis van apixaban 5 mg, verminderde de apixaban-AUC met 14% bij deze ESRD-patiënten. Dit kwam overeen met een apixabanklaring van 18 ml/min. Daarom lijkt het onwaarschijnlijk dat hemodialyse een effectief middel is om een overdosis van apixaban te behandelen.

### Leverinsufficiëntie

In een studie waarbij 8 proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie, Child Pugh A score 5 (n = 6) en score 6 (n = 2), en 8 proefpersonen met matige leverinsufficiëntie, Child Pugh B score 7 (n = 6) en score 8 (n = 2), gezonde controlepersonen, waren de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een eenmalige dosis apixaban van 5 mg niet veranderd bij proefpersonen met leverinsufficiëntie. De

veranderingen in anti-factor-Xa-activiteit en INR waren vergelijkbaar bij proefpersonen met lichte tot matige leverinsufficiëntie en gezonde proefpersonen.

### Geslacht

De blootstelling aan apixaban was ongeveer 18% hoger bij vrouwen dan bij mannen.

### Etnische afkomst en ras

De resultaten van fase-I-studies gaven geen waarneembaar verschil in de farmacokinetiek van apixaban te zien tussen blanke, Aziatische en negroïde/Afro-Amerikaanse proefpersonen. De bevindingen van een populatie-farmacokinetische analyse bij patiënten die apixaban kregen, kwamen in het algemeen overeen met de fase-I-resultaten.

### Lichaamsgewicht

In vergelijking met apixabanblootstelling bij proefpersonen met een lichaamsgewicht van 65 tot 85 kg, ging een lichaamsgewicht van > 120 kg gepaard met een ongeveer 30% lagere blootstelling en een lichaamsgewicht van < 50 kg gepaard met een ongeveer 30% hogere blootstelling.

### Verband tussen farmacokinetiek/farmacodynamiek

Het farmacokinetisch/farmacodynamisch verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en verschillende farmacodynamische eindpunten (anti-FXa-activiteit, INR, PT, aPTT) is beoordeeld na toediening van een breed scala aan doses (0,5 – 50 mg). Het verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en de anti-factor-Xa-activiteit kon het best worden beschreven met een lineair model. Het farmacokinetische/farmacodynamische verband dat bij patiënten werd waargenomen, kwam overeen met dat wat werd vastgesteld bij gezonde proefpersonen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Gegevens uit conventioneel preklinisch onderzoek naar veiligheid, toxiciteit bij herhaalde doseringen, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, vruchtbaarheid en embryofoetale ontwikkeling en juveniele toxiciteit hebben geen nadelige gevolgen voor de mens aan het licht gebracht.

De ernstigere effecten waargenomen in het onderzoek naar herhaalde doseringen waren gerelateerd aan de farmacodynamische effect van apixaban op bloedstolling parameters. In de toxiciteit onderzoeken werd weinig tot geen toename van bloeding waargenomen. Dit zou echter te wijten kunnen zijn aan een lagere gevoeligheid van de niet-klinische proefdieren in vergelijking tot mensen. Dit resultaat dient met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden bij de extrapolatie naar mensen.

Bij rattenmelk werd een hoge ratio melk/moederplasma ( $C_{max}$  circa 8, AUC circa 30) vastgesteld, mogelijk vanwege actief transport in de melk.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Lactose  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Natriumcroscarmellose  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat (E470b)

### Filmomhulling:

Lactosemonohydraat  
Hypromellose (E464)  
Titaniumdioxide (E171)  
Triacetine  
IJzeroxide geel (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Alu-PVC/PVDC-blisterverpakkingen. Dozen van 10, 20, 60, 168 en 200 filmomhulde tabletten.  
Geperforeerde Alu-PVC/PVDC-blisterverpakkingen met eenheidsdoses van 60 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/691/001  
EU/1/11/691/002  
EU/1/11/691/003  
EU/1/11/691/004  
EU/1/11/691/005  
EU/1/11/691/013  
EU/1/11/691/015

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 mei 2011

Datum van laatste verlenging: maandag 11 januari 2021

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eliquis 5 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg apixaban.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 102,9 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Roze, ovale tablet (9.73 mm x 5.16 mm) met inscriptie 894 aan de ene zijde en 5 aan de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met een of meer risicofactoren zoals een eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA); leeftijd  $\geq 75$  jaar; hypertensie; diabetes mellitus; symptomatisch hartfalen (NYHA klasse  $\geq$  II).

Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen (zie rubriek 4.4 voor hemodynamisch instabiele PE patiënten).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### Preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF)

De aanbevolen dosis van apixaban is tweemaal daags 5 mg oraal.

#### *Dosisverlaging*

De aanbevolen dosis van apixaban is tweemaal daags 2,5 mg oraal bij patiënten met nvAF en minstens twee van de volgende eigenschappen: leeftijd  $\geq 80$  jaar, lichaamsgewicht  $\leq 60$  kg, of serumcreatinine  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromol/l).

De behandeling dient over een langere termijn te worden voortgezet.

#### Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt)

De aanbevolen dosis van apixaban voor de behandeling van acute DVT en behandeling van PE is tweemaal daags 10 mg oraal genomen gedurende de eerste 7 dagen, gevolgd door tweemaal daags 5 mg oraal genomen. Zoals volgens de beschikbare medische richtlijnen dient een korte behandelduur (minstens 3 maanden) gebaseerd te zijn op transiënte risicofactoren (bijvoorbeeld operatie, trauma, immobilisatie).

De aanbevolen dosis van apixaban voor de preventie van herhaalde DVT en PE is tweemaal daags 2,5 mg oraal genomen. Als preventie van herhaalde DVT is geïndiceerd, dient met tweemaal daags 2,5 mg te worden gestart na het afronden van de 6 maanden behandeling met apixaban 5 mg tweemaal daags of met een andere anticoagulans, zoals weergegeven in tabel 1 hieronder (zie ook rubriek 5.1).

**Tabel 1: Dosisaanbeveling (VTet)**

	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosering
Behandeling van DVT of PE	10 mg tweemaal daags gedurende de eerste 7 dagen	20 mg
	gevolgd door 5 mg tweemaal daags	10 mg
Preventie van herhaalde DVT en/of PE na afronden van 6 maanden behandeling van DVT of PE	2,5 mg tweemaal daags	5 mg

De duur van de totale behandeling dient per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloedingen (zie rubriek 4.4).

#### Gemiste dosis

Als een dosis wordt gemist, dient de patiënt Eliquis onmiddellijk in te nemen en daarna door te gaan met inname tweemaal daags zoals daarvoor.

#### Overstappen

Overstappen van parenterale antistollingsmiddelen naar Eliquis (en vice versa) is mogelijk bij de volgende geplande dosis (zie rubriek 4.5). Deze geneesmiddelen dienen niet gelijktijdig te worden toegediend.

#### *Overstappen van behandeling met een vitamine K-antagonist (VKA) naar Eliquis*

Bij het omzetten van patiënten die behandeld worden met een vitamine K-antagonist (VKA) naar Eliquis dient men te stoppen met warfarine of andere VKA-behandeling en te starten met Eliquis wanneer de internationale genormaliseerde ratio (INR) < 2.

#### *Overstappen van behandeling met Eliquis naar een VKA*

Bij het omzetten van patiënten die behandeld worden met Eliquis naar behandeling met een VKA, dient men door te gaan met het toedienen van Eliquis gedurende minstens 2 dagen na het starten van de behandeling met een VKA. De INR dient bepaald te worden twee dagen na de gelijktijdige toediening van Eliquis en VKA en vóór de eerstvolgende geplande dosis Eliquis. De gelijktijdige toediening van Eliquis en VKA dient voortgezet te worden tot de INR  $\geq 2$ .

#### Ouderen

VTet - Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

NvAF - Er is geen dosisaanpassing nodig, behalve als aan de criteria voor dosisverlaging wordt voldaan (zie *Dosisverlaging* aan het begin van rubriek 4.2).

#### Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie zijn de volgende aanbevelingen van toepassing:

- voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTet), is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2);
- voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met nvAF en serumcreatinine  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromol/l) die geassocieerd is met een leeftijd van  $\geq 80$  jaar of lichaamsgewicht  $\leq 60$  kg, is een dosisreductie nodig die hierboven staat beschreven. In de



afwezigheid van andere criteria voor dosisreductie (leeftijd, lichaamsgewicht) is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) zijn de volgende aanbevelingen van toepassing (zie rubriek 4.4 en 5.2):

- voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt), dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt;
- voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met nvAF, dienen patiënten de lagere dosis apixaban 2,5 mg tweemaal daags te krijgen.

Omdat er geen klinische ervaring is bij patiënten met een creatinineklaring < 15 ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, wordt apixaban niet aangeraden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### Leverfunctiestoornis

Eliquis is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico (zie rubriek 4.3).

Het middel wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Het middel kan met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh A of B). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met verhoogde leverenzymen (alanineaminotransferase (ALAT)/aspartaataminotransferase (ASAT) >2 x ULN) of totaal bilirubine  $\geq$ 1,5 x ULN werden uit de klinische studies uitgesloten. Daarom moet Eliquis met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Voordat de behandeling met Eliquis wordt gestart, dient een leverfunctietest te worden uitgevoerd.

#### Lichaamsgewicht

VTEt - Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

NvAF - Er is geen dosisaanpassing nodig, behalve als aan de criteria voor dosisverlaging wordt voldaan (zie *Dosisverlaging* aan het begin van rubriek 4.2).

#### Geslacht

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2)

#### Patiënten die katheterablatie ondergaan (nvAF)

Patiënten kunnen apixaban blijven gebruiken tijdens katheterablatie (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5).

#### Patiënten die cardioversie ondergaan

Apixaban kan worden gestart of voortgezet in nvAF patiënten die mogelijk een cardioversie nodig hebben.

Voor patiënten die niet eerder behandeld waren met antistollingsmiddelen moet voorafgaand aan de cardioversie uitsluiting van een trombus in het linkeratrium, met behulp van een beeldgeleide benadering (bijvoorbeeld transoesofageale echocardiografie (TEE) of computertomografie (CT)) worden overwogen, in overeenstemming met de vastgestelde medische richtlijnen.

Voor patiënten die een behandeling met apixaban starten, moet 5 mg tweemaal daags worden toegediend gedurende ten minste 2,5 dag (5 enkele doses) vóór cardioversie om te zorgen voor adequate antistolling (zie rubriek 5.1). Het doseringsregime moet worden verlaagd tot 2,5 mg

tweemaal daags voor ten minste 2,5 dagen (5 enkele dosis) als de patiënt voldoet aan de criteria voor dosisverlaging (zie de bovenstaande rubriek *Dosisverlaging* en *Nierfunctiestoornis*).

Als cardioversie nodig is voordat 5 doses apixaban kunnen worden toegediend, moet een oplaaddosis van 10 mg worden gegeven, gevolgd door 5 mg tweemaal daags. Het doseringsregime moet worden verlaagd tot een oplaaddosis van 5 mg gevolgd door 2,5 mg tweemaal daags als de patiënt voldoet aan de criteria voor dosisverlaging (zie de bovenstaande rubriek *Dosisverlaging* en *Nierfunctiestoornis*). De oplaaddosis moet ten minste 2 uur vóór cardioversie worden toegediend (zie rubriek 5.1).

Voor alle patiënten die cardioversie ondergaan, moet voorafgaand aan de cardioversie worden bevestigd dat de patiënt apixaban volgens voorschrift heeft genomen. Bij beslissingen over de start en de duur van de behandeling moet rekening worden gehouden met de vastgestelde aanbevelingen in de richtlijnen voor antistollingsbehandeling bij patiënten die cardioversie ondergaan.

#### *Patiënten met nvAF en acuut coronair syndroom (ACS) en/of percutane coronaire interventie (PCI)*

Er is beperkte ervaring met behandeling met apixaban in de aanbevolen dosis voor nvAF-patiënten bij gebruik in combinatie met plaatjesaggregatieremmers bij patiënten met ACS en/of die PCI ondergaan nadat hemostase is bereikt (zie rubriek 4.4, 5.1).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Eliquis bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik

Eliquis moet worden doorgeslikt met water, met of zonder voedsel.

Voor patiënten die niet in staat zijn om hele tabletten te slikken, mogen Eliquis-tabletten worden fijngemaakt en opgelost worden in water, 5% glucose in water (G5W), appelsap worden gemengd worden met appelmoes en onmiddellijk oraal worden toegediend (zie rubriek 5.2). Als alternatieve methode mogen Eliquis-tabletten worden fijngemaakt en opgelost in 60 ml water of G5W en onmiddellijk worden toegediend via nasogastrische sonde (zie rubriek 5.2).

Fijngemaakte Eliquis-tabletten zijn tot 4 uur stabiel in water, G5W, appelsap en appelmoes.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve klinisch significante bloedingen.
- Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico (zie rubriek 5.2).
- Laesie of aandoening indien beschouwd als een verhoogde risicofactor voor ernstige bloedingen. Hieronder kunnen huidige of recente gastro-intestinale ulceratie, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen, recent letsel aan hersenen of ruggenmerg, recente operatie aan hersenen, ruggenmerg of ogen, recente intracraniale bloeding, aanwezigheid van of verdenking van oesofageale varices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysma's of ernstige vasculaire afwijkingen in de hersenen of in het ruggenmerg vallen.
- Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen, zoals ongefractioneerde heparine, laag molecuulair gewicht heparine (enoxaparine, dalteparine etc.), heparinderivaten (fondaparinux etc.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, rivaroxaban, dabigatran etc.), behalve in het specifieke geval van veranderen van anticoagulans (zie rubriek 4.2), indien ongefractioneerde heparine wordt gegeven in doses die nodig zijn om een centraal veneuze of arteriële katheter open te houden of wanneer ongefractioneerde heparine wordt gegeven tijdens katheterablatie voor atriumfibrilleren (zie rubriek 4.4 en 4.5).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Bloedingsrisico

Zoals bij andere antistollingsmiddelen dienen patiënten die apixaban gebruiken nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van bloedingen. Het wordt aangeraden het middel met voorzichtigheid te gebruiken bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloeding. Toediening van apixaban dient te worden stopgezet als ernstige bloeding optreedt (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Hoewel bij behandeling met apixaban routinematige monitoring van de blootstelling niet noodzakelijk is, kan een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor-Xa-assay nuttig zijn in uitzonderlijke situaties waarin informatie over blootstelling aan apixaban kan helpen bij het nemen van geïnformeerde klinische beslissingen, bijv. in geval van overdosering en noodchirurgie (zie rubriek 5.1).

Een middel om de anti-factor-Xa-activiteit van apixaban om te keren is beschikbaar.

##### Interacties met andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden

Vanwege een verhoogd bloedingsrisico is gelijktijdige behandeling met andere anticoagulantia gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Het gelijktijdig gebruik van apixaban met plaatjesaggregatieremmers, verhoogt het risico op bloedingen (zie rubriek 4.5).

Vorzichtigheid is geboden als patiënten tegelijkertijd worden behandeld met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), of niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), waaronder acetylsalicylzuur.

Na een operatie wordt het gelijktijdig gebruik van plaatjesaggregatieremmers en apixaban niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met atriumfibrilleren en aandoeningen waarbij antistollingsbehandeling met een of meer middelen nodig is, dient een nauwkeurige afweging plaats te vinden van de potentiële voordelen tegen de potentiële risico's voordat deze behandeling gecombineerd wordt met Eliquis.

In een klinisch studie met patiënten met atriumfibrilleren, zorgde gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur voor een toename van ernstig bloedingsrisico bij apixaban van 1,8% per jaar naar 3,4% per jaar en bij warfarine van 2,7% per jaar naar 4,6% per jaar. In dit klinische studie was er beperkt (2,1%) gelijktijdig gebruik van duale antistollingsbehandeling (zie rubriek 5.1).

Een klinische studie includeerde patiënten met atriumfibrilleren met ACS en/of die PCI en een geplande behandelingsperiode met een P2Y12-remmer, met of zonder acetylsalicylzuur, en oraal anticoagulans (apixaban of VKA) ondergingen gedurende 6 maanden. Gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur verhoogde het risico op ernstige of CRNM (Clinically Relevant Non-Major/Klinisch Relevant Niet-Ernstige) bloeding geassocieerd door ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) bij met apixaban behandelde proefpersonen van 16,4% per jaar tot 33,1% per jaar (zie rubriek 5.1).

In een klinisch studie bij hoog-risico patiënten zonder atriumfibrilleren na acuut coronair syndroom (ACS) gekenmerkt door meerdere cardiale en niet-cardiale comorbiditeiten, die acetylsalicylzuur of de combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel kregen, werd er voor apixaban een significante toename gemeld in het risico op ernstige bloedingen geassocieerd volgens ISTH (5,13% per jaar) vergeleken met placebo (2,04%) per jaar.

##### Gebruik van trombolytica voor de behandeling van acute ischemische beroerte

Er is zeer beperkte ervaring met het gebruik van trombolytica voor de behandeling van herseninfarct bij patiënten die apixaban krijgen (zie rubriek 4.5).

#### Patiënten met een prothetische hartklep

De veiligheid en werkzaamheid van apixaban zijn niet onderzocht bij patiënten met een prothetische hartklep, met of zonder atriumfibrilleren. Het gebruik van apixaban wordt daarom niet aanbevolen onder deze omstandigheden.

#### Patiënten met antifosfolipidesyndroom

Direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen zoals apixaban worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidesyndroom. In het bijzonder zou een behandeling met direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen bij patiënten die drievoudig positief zijn (voor lupus anticoagulans, anticardiolipine-antilichamen en anti- $\beta_2$ -glycoproteïne 1-antilichamen) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogd aantal recidiverende trombosevoorvallen in vergelijking met een behandeling met vitamine K-antagonisten.

#### Operaties en invasieve procedures

Behandeling met apixaban dient minstens 48 uur gestaakt te worden voorafgaand aan een electieve operatie of invasieve procedures met een matig of hoog bloedingsrisico. Hieronder vallen ook interventies waarvoor de kans op klinisch significante bloedingen niet kan worden uitgesloten of waarvoor het bloedingsrisico onacceptabel zou zijn.

Behandeling met apixaban dient minstens 24 uur voor een electieve operatie of invasieve procedures met een laag bloedingsrisico te worden gestaakt. Hieronder vallen ook interventies waarvan verwacht wordt dat eventueel optredende bloedingen minimaal, op niet-kritische plaats of eenvoudig onder controle te brengen zullen zijn.

Indien een operatie of invasieve procedures niet uitgesteld kunnen worden, dient de nodige voorzichtigheid te worden betracht, waarbij rekening gehouden moet worden met een verhoogd bloedingsrisico. Dit bloedingsrisico dient te worden afgewogen tegen de urgentie van interventie.

Behandeling met apixaban dient zo snel mogelijk opnieuw te worden gestart na de invasieve procedure of operatieve interventie, maar alleen als de klinische situatie dit toestaat en een adequate hemostase bereikt is (zie rubriek 4.2 voor cardioversie).

Voor patiënten die katheterablatie voor atriale fibrillatie ondergaan, behandeling met apixaban hoeft niet te worden onderbroken (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.5).

#### Tijdelijke onderbreking

Het tijdelijk onderbreken van de behandeling met antistollingsmiddelen, waaronder apixaban, in verband met actieve bloedingen, electieve operaties of invasieve procedures zorgt voor een verhoogd risico op trombose. Onderbrekingen van de behandeling dienen te worden vermeden en als de antistollingsbehandeling met apixaban tijdelijk moet worden gestaakt ongeacht de reden, moet de behandeling zo snel mogelijk weer worden opgestart.

#### Hemodynamische instabiele PE-patiënten of patiënten die trombolysie of pulmonale embolectomie behoeven

Apixaban wordt niet aanbevolen als een alternatief voor ongefractioneerde heparines bij patiënten met pulmonaire embolie die hemodynamisch instabiel zijn of die trombolysie of pulmonale embolectomie ondergaan, omdat de veiligheid en werkzaamheid van apixaban niet zijn vastgesteld in deze klinische situaties.

### Patiënten met actieve kanker

De werkzaamheid en veiligheid van apixaban in de behandeling van DVT, behandeling van PE en de preventie van herhaalde DVT en PE (VTET) bij patiënten met actieve kanker zijn niet vastgesteld.

### Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bepaalde klinische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 – 29 ml/min) toont aan dat apixabanplasmaconcentraties zijn verhoogd bij deze patiënten en dit kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico. Voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTET), dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met nvAF dienen patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) en patiënten met serumcreatinine  $\geq 1.5$  mg/dl (133 micromol/l), in combinatie met een leeftijd  $\geq 80$  jaar of een lichaamsgewicht  $\leq 60$  kg, ook de lagere dosis apixaban 2,5 mg tweemaal daags te krijgen (zie rubriek 4.2).

Omdat er geen klinische ervaring is bij patiënten met een creatinineklaring  $< 15$  ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, wordt apixaban niet aangeraden bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2).

### Oudere patiënten

Een hogere leeftijd kan gepaard gaan met een verhoogd bloedingsrisico (zie rubriek 5.2). Ook is voorzichtigheid vereist bij de gelijktijdige toediening van apixaban met acetylsalicylzuur bij oudere patiënten vanwege een mogelijk hoger bloedingsrisico.

### Lichaamsgewicht

Een laag lichaamsgewicht ( $< 60$  kg) kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico (zie rubriek 5.2).

### Patiënten met een leverfunctiestoornis

Apixaban is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico (zie rubriek 4.3).

Het middel wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Het dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh A of B) (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met verhoogde leverenzymen ALAT/ASAT  $>2$  x ULN of totaal bilirubine  $\geq 1,5$  x ULN werden uit de klinische studie uitgesloten. Daarom moet apixaban met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 5.2). Voordat de behandeling met apixaban wordt gestart, dient een leverfunctietest te worden uitgevoerd.

### Interactie met remmers van zowel cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) als P-glycoproteïne (P-gp)

Het gebruik van apixaban wordt niet aangeraden bij patiënten die gelijktijdig systemisch worden behandeld met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-gp, zoals azole antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) en hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir). Deze geneesmiddelen kunnen de blootstelling aan apixaban verhogen met een factor 2 (zie rubriek 4.5), of groter bij de aanwezigheid van bijkomende factoren die de blootstelling aan apixaban verhogen (bijv. ernstige nierinsufficiëntie).

### Interactie met inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp

Het gelijktijdige gebruik van apixaban met sterke CYP3A4- en P-gp-inductoren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan leiden tot een afname van ~50% in blootstelling aan apixaban. In een klinische studie bij patiënten met atriumfibrilleren werd een verminderde werkzaamheid en een verhoogd bloedingsrisico gezien wanneer apixaban gelijktijdig toegediend werd met sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp ten opzichte van het gebruik van apixaban alleen.

Bij patiënten die gelijktijdige systemische behandeling met sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp krijgen, zijn de volgende aanbevelingen van toepassing (zie rubriek 4.5):

- voor de preventie van VTE bij electieve heup of knieervangingsoperatie, voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met NVAf en voor de preventie van herhaalde DVT en PE dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt;
- voor de behandeling van DVT en PE dient apixaban niet te worden gebruikt omdat de werkzaamheid verminderd kan zijn.

### Laboratoriumparameters

Zoals verwacht worden stollingstests [bijv. protrombinetijd (PT), INR en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT)] beïnvloed door het werkingsmechanisme van apixaban. De veranderingen die worden waargenomen in deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis zijn gering en kunnen sterk variëren (zie rubriek 5.1).

### Informatie over hulpstoffen

Eliquis bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen met galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Remmers van CYP3A4 en P-gp

Gelijktijdige toediening van apixaban met ketoconazol (400 mg eenmaal daags), een sterke remmer van zowel CYP3A4 als P-gp, leidde tot een 2-voudige verhoging van de gemiddelde AUC van apixaban en een 1,6-voudige verhoging van de gemiddelde  $C_{max}$  van apixaban.

Het gebruik van apixaban wordt niet aangeraden bij patiënten die gelijktijdig systemisch worden behandeld met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-gp, zoals azole antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) en hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir).

Van werkzame bestanddelen die niet worden beschouwd als sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-gp, (bijv. amiodaron, clarithromycine, diltiazem, fluconazol, naproxen, kinidine, verapamil), wordt verwacht dat ze de plasmaconcentraties van apixaban in mindere mate verhogen. Er is geen dosisaanpassing voor apixaban nodig bij gelijktijdige toediening met middelen die geen krachtige remmers van zowel CYP3A4 als P-gp zijn. Zo leidde het als een matige CYP3A4- en een zwakke P-gp-remmer beschouwde diltiazem (360 mg eenmaal daags) tot een 1,4-voudige toename van de gemiddelde AUC en een 1,3-voudige toename van de  $C_{max}$  van apixaban. Naproxen (500 mg, eenmalige dosis) een remmer van P-gp, maar geen remmer van CYP3A4, leidde tot een 1,5-voudige en 1,6-voudige toename van respectievelijk de gemiddelde AUC en de gemiddelde  $C_{max}$ , van apixaban. Clarithromycine (500 mg, tweemaal daags), een remmer van P-gp en een sterke remmer van CYP3A4, leidde tot een 1,6-voudige en 1,3-voudige toename van respectievelijk de gemiddelde AUC en  $C_{max}$  van apixaban.

### Inductoren van CYP3A4 en P-gp

Gelijktijdige toediening van apixaban met rifampicine, een sterke inductor van zowel CYP3A4 als P-gp, leidde tot een afname van ongeveer 54% en 42% in respectievelijk de gemiddelde AUC en de gemiddelde  $C_{max}$  van apixaban. Het gelijktijdige gebruik van apixaban met andere sterke CYP3A4- en P-gp-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan ook leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van apixaban. Er is geen dosisaanpassing voor apixaban nodig tijdens gelijktijdige behandeling met dergelijke geneesmiddelen. Bij patiënten die gelijktijdig systemisch behandeld worden met sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp dient apixaban echter met voorzichtigheid te worden toegediend voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met nvAF en voor de preventie van herhaalde DVT en PE. Apixaban wordt niet aanbevolen voor de behandeling van DVT en PE bij patiënten die gelijktijdig systemisch behandeld worden met sterke inductoren van CYP3A4 en P-gp omdat de werkzaamheid verminderd kan zijn (zie rubriek 4.4).

### Antistollingsmiddelen, plaatjesaggregatieremmers, SSRI's/SNRI's en NSAID's

Vanwege een verhoogd bloedingsrisico, is gelijktijdige behandeling met andere anticoagulantia gecontra-indiceerd behalve onder specifieke omstandigheden bij het omzetten van antistollingsbehandeling, wanneer ongefractioneerde heparine wordt gegeven in dosis die noodzakelijk zijn om een centraal veneuze of arteriële katheter open te houden of wanneer ongefractioneerde heparine wordt gegeven tijdens katheterablatie voor atriumfibrilleren (zie rubriek 4.3).

Na gecombineerde toediening van enoxaparine (enkele dosis van 40 mg) met apixaban (enkele dosis van 5 mg) werd een additief effect op de anti-Factor-Xa-werking waargenomen.

Farmacokinetische of farmacodynamische interacties waren niet evident wanneer apixaban gelijktijdig werd toegediend met eenmaal daags 325 mg acetylsalicylzuur.

Gelijktijdige toediening van apixaban met clopidogrel (75 mg eenmaal daags) of met de combinatie van clopidogrel 75 mg en acetylsalicylzuur 162 mg eenmaal daags, of met prasugrel (60 mg gevolgd door 10 mg eenmaal daags) in Fase-I-studies resulteerde niet in een relevante toename van de 'template' bloedingstijd, of verdere remming van plaatjesaggregatie in vergelijking met toediening van de plaatjesaggregatieremmers zonder apixaban. Stijgingen in stollingstesten (PT, INR en PTT) waren in overeenstemming met het effect van apixaban alleen.

Naproxen (500 mg), een remmer van P-gp, leidde tot een 1,5-voudige en 1,6-voudige toename van respectievelijk de gemiddelde AUC en de gemiddelde  $C_{max}$  van apixaban. Voor apixaban werden overeenkomstige toenames waargenomen in stollingstests. Er werden geen veranderingen waargenomen in het effect van naproxen op door arachidonzuur geïnduceerde plaatjesaggregatie en er werd geen klinisch relevante verlenging van de bloedingstijd waargenomen na gelijktijdige toediening van apixaban en naproxen.

Ondanks deze bevindingen kunnen er individuen zijn met een meer uitgesproken farmacodynamische respons wanneer plaatjesaggregatieremmers gelijktijdig worden toegediend met apixaban. Apixaban dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als het gelijktijdig met SSRI's/SNRI's, NSAID's, acetylsalicylzuur en/of P2Y<sub>12</sub>-remmers wordt toegediend, aangezien deze geneesmiddelen doorgaans het bloedingsrisico verhogen (zie rubriek 4.4).

Er is beperkte ervaring met gelijktijdige toediening met andere plaatjesaggregatieremmers (zoals GPIIb / IIIa-receptorantagonisten, dipyridamol, dextran of sulfinpyrazon) of trombolitica. Aangezien dergelijke middelen het bloedingsrisico verhogen, wordt gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met apixaban niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### Andere gelijktijdige therapieën

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer apixaban gelijktijdig met atenolol of famotidine werd toegediend. Gelijktijdige toediening van 10 mg apixaban met 100 mg atenolol had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van apixaban. Na toediening van de twee geneesmiddelen samen waren de gemiddelde AUC en  $C_{\max}$  van apixaban 15% en 18% lager dan bij toediening alleen. Toediening van 10 mg apixaban met 40 mg famotidine had geen effect op de AUC of  $C_{\max}$  van apixaban.

#### Effect van apixaban op andere geneesmiddelen

*In vitro*-studies met apixaban lieten geen remmend effect zien op de activiteit van CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 of CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) en een zwak remmend effect op de activiteit van CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) bij concentraties die significant hoger zijn dan de maximale plasmaconcentraties die zijn waargenomen bij patiënten. Apixaban had geen inducerend effect op CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 bij een concentratie tot 20  $\mu M$ . Daarom wordt niet verwacht dat apixaban de metabolische klaring verandert van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door deze enzymen. Apixaban is geen belangrijke remmer van P-gp.

Bij hieronder beschreven studies die werden uitgevoerd met gezonde proefpersonen bracht apixaban geen relevante verandering in de farmacokinetiek van digoxine, naproxen of atenolol teweeg.

##### *Digoxine:*

Gelijktijdige toediening van apixaban (20 mg eenmaal daags) en digoxine (0,25 mg eenmaal daags), een P-gpsubstraat, had geen invloed op de AUC of  $C_{\max}$  van digoxine. Daarom heeft apixaban geen remmend effect op door P-gp gemedieerd substraattransport.

##### *Naproxen:*

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis apixaban (10 mg) en naproxen (500 mg), een veel gebruikte NSAID, had geen enkel effect op de AUC of  $C_{\max}$  van naproxen.

##### *Atenolol:*

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis apixaban (10 mg) en atenolol (100 mg), een veel gebruikte bètablokker, veranderde de farmacokinetiek van atenolol niet.

#### Actieve kool

Het toedienen van actieve kool vermindert de blootstelling aan apixaban (zie rubriek 4.9).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van apixaban bij zwangere vrouwen. Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg kan het gebruik van apixaban tijdens de zwangerschap beter vermeden worden.

### Borstvoeding

Het is onbekend of apixaban of metabolieten daarvan bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit over dieren beschikbare gegevens blijkt dat apixaban in de melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten om met de borstvoeding te stoppen of om de behandeling met apixaban stop te zetten/niet te starten rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.



## Vruchtbaarheid

Studies met dieren die apixaban kregen toegediend, hebben geen effect op de vruchtbaarheid uitgewezen (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Eliquis heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van apixaban is onderzocht in 4 klinische fase III studies bij meer dan 15.000 patiënten; meer dan 11.000 patiënten in nvAF-studies en meer dan 4000 patiënten in de VTE-behandel (VTET)-studies, gedurende een gemiddelde totale blootstelling van respectievelijk 1,7 jaar en 221 dagen (zie rubriek 5.1).

Vaak voorkomende bijwerkingen waren bloedingen, contusie, epistaxis en hematoom (zie tabel 2 voor het bijwerkingenprofiel en frequenties per indicatie).

In de nvAF studies was de totale incidentie van bijwerkingen die waren gerelateerd aan bloedingen met apixaban 24,3% in de apixaban- vs. warfarinestudie en 9,6% in de apixaban- vs. acetylsalicylzuurstudie. In de studie naar apixaban vs. warfarine was de incidentie van ernstige gastro-intestinale bloedingen geclassificeerd volgens ISTH (inclusief bovenste gastro-intestinale, onderste gastro-intestinale en rectale bloedingen) met apixaban 0,76% per jaar. De incidentie van ernstige intraoculaire bloedingen met apixaban geclassificeerd volgens ISTH was 0,18% per jaar.

In de VTET-studies was de totale incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan bloedingen 15,6% in de apixaban- vs. enoxaparine/warfarinestudie en 13,3% in de apixaban- vs. placebostudie (zie rubriek 5.1).

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 geeft de bijwerkingen ingedeeld op basis van de systeem/orgaanklassen en frequenties gebruikmakend van de volgende indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) voor respectievelijk nvAF en VTET.

**Tabel 2: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met nvAF, met één of meerdere risicofactoren (nvAF)</b>	<b>Behandeling van DVT en PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTET)</b>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		
Anemie	Vaak	Vaak
Trombocytopenie	Soms	Vaak
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>		
Overgevoeligheid, allergisch oedeem en anafylaxie	Soms	Soms
Pruritus	Soms	Soms*
Angio-oedeem	Niet bekend	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		
Bloeding van de hersenen <sup>†</sup>	Soms	Zelden

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met nvAF, met één of meerdere risicofactoren (nvAF)</b>	<b>Behandeling van DVT en PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTET)</b>
<i>Oogaandoeningen</i>		
Ooghemorragie (waaronder conjunctivale hemorragie)	Vaak	Soms
<i>Bloedvataandoeningen</i>		
Bloeding, hematoom	Vaak	Vaak
Hypotensie (waaronder hypotensie a.g.v. een verrichting)	Vaak	Soms
Intra-abdominale bloeding	Soms	Niet bekend
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		
Epistaxis	Vaak	Vaak
Hemoptysis	Soms	Soms
Bloeding in het ademhalingsstelsel	Zelden	Zelden
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>		
Nausea	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale bloeding	Vaak	Vaak
Hemorroïdale bloeding	Soms	Soms
Mondbloeding	Soms	Vaak
Bloederige feces	Soms	Soms
Rectale bloeding, bloedend tandvlees	Vaak	Vaak
Retroperitoneale bloeding	Zelden	Niet bekend
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		
Afwijkende leverfunctietest, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd bloedalkalinefosfatase, verhoogd bilirubine in bloed	Soms	Soms
Verhoogd gammaglutamyltransferase	Vaak	Vaak
Verhoogd alanineaminotransferase	Soms	Vaak
<i>Huid en onderhuidaandoeningen</i>		
Huiduitslag	Soms	Vaak
Alopecia	Soms	Soms
Erythema multiforme	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>		
Spierbloeding	Zelden	Soms
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		
Hematurie	Vaak	Vaak
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>		
Abnormale vaginale bloedingen, urogenitale bloeding	Soms	Vaak
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		
Bloeding op de toedieningsplaats	Soms	Soms
<i>Onderzoeken</i>		
Occult bloed positief	Soms	Soms
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>		
Kneuzing	Vaak	Vaak
Postprocedurele bloeding (waaronder postprocedureel hematoom,	Soms	Soms

Systeem/orgaanklasse	Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met nvAF, met één of meerdere risicofactoren (nvAF)	Behandeling van DVT en PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTet)
wondbloeding, hematoom op punctieplaats van bloedvat en bloeding op de katheterplaats), wondsecretie, bloeding op de plaats van een incisie (waaronder hematoom op incisieplaats), operatieve bloeding		
Traumatische hemorrhagie	Soms	Soms

\* Er waren geen gevallen van gegeneraliseerde pruritus in CV185057 (lange termijn preventie van VTE)

† “Bloeding van de hersenen” omvat alle intracraniale en intraspinale bloedingen (d.w.z. hemorrhagische beroerte of putamen, cerebellaire, intraventriculaire of subdurale bloedingen).

Het gebruik van apixaban kan gepaard gaan met een verhoogd risico op occulte of met het blote oog zichtbare bloedingen vanuit een weefsel of orgaan, wat kan resulteren in posthemorragische anemie. De tekenen, symptomen en ernst zullen variëren afhankelijk van de locatie en graad of omvang van de bloeding (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering van apixaban kan resulteren in een hoger risico op bloedingen. Bij bloedingscomplicaties dient de behandeling te worden stopgezet en moet de oorzaak van het bloeden worden achterhaald. Het starten van een passende behandeling, bijv. chirurgische hemostase, de transfusie van vers bevroren plasma of de toediening van een omkeermiddel voor factor-Xa-remmers moet worden overwogen.

Bij gecontroleerde klinische studies had oraal toegediende apixaban bij gezonde proefpersonen in doses tot 50 mg per dag gedurende 3 tot 7 dagen (25 mg tweemaal daags (bid) gedurende 7 dagen of 50 mg eenmaal daags (od) gedurende 3 dagen) geen klinisch relevante bijwerkingen.

Bij gezonde vrijwilligers leidde het toedienen van geactiveerde kool 2 en 6 uur na het innemen van een 20 mg-dosis van apixaban tot een afname in de gemiddelde AUC van apixaban met respectievelijk 50% en 27% en dit had geen invloed op  $C_{max}$ . De gemiddelde halfwaardetijd van apixaban verminderde van 13,4 uur wanneer apixaban alleen werd toegediend naar respectievelijk 5,3 en 4,9 uur wanneer geactiveerde kool werd toegediend 2 en 6 uur na apixaban. Het toedienen van geactiveerde kool kan dus helpen bij het behandelen van een overdosering met apixaban of een onopzettelijke inname van apixaban.

Voor situaties waarvoor omkering van de antistolling nodig is vanwege levensbedreigende of ongecontroleerde bloedingen, is een omkeermiddel voor factor-Xa-remmers beschikbaar (zie rubriek 4.4). Toediening van protrombinecomplexconcentraten (PCC's) of recombinantfactor VIIa kan ook worden overwogen. Het teruggedraaien van de farmacodynamische effecten van apixaban, zoals aangetoond met veranderingen in de trombinegeneratietest, was evident aan het einde van de infusie en bereikte de baselinewaarden binnen 4 uur na start van een 4-factor-PCC-infusie van 30 minuten bij gezonde vrijwilligers. Er is op dit moment echter geen klinische ervaring met het gebruik van 4-factor-PCC-producten om bloedingen terug te draaien bij individuen die apixaban hebben gekregen. Er is op dit moment geen ervaring met het gebruik van recombinantfactor VIIa bij personen die apixaban

krijgen. Herdosering van recombinantfactor VIIa kan worden overwogen en moet worden getitreerd afhankelijk van het verminderen van de bloeding.

Afhankelijk van lokale beschikbaarheid, dient het raadplegen van een stollingsexpert te worden overwogen in geval van ernstige bloedingen.

Hemodialyse verminderde de apixaban-AUC met 14% bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (end-stage renal disease, ESRD), indien een enkelvoudige dosis van apixaban 5 mg oraal werd gegeven. Daarom lijkt het onwaarschijnlijk dat hemodialyse een effectief middel is om een overdosis van apixaban te behandelen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antithrombotica, directe factor-Xa-remmer, ATC-code: B01AF02

#### Werkingsmechanisme

Apixaban is een krachtige, orale, reversibele, directe en zeer selectieve actieve remmer van factor-Xa. Het heeft geen antitrombine-III nodig om antitrombotische activiteit te vertonen. Apixaban remt vrije en stolselgebonden factor-Xa, en protrombinaseactiviteit. Apixaban heeft geen directe effecten op plaatjesaggregatie, maar remt indirect de plaatjesaggregatie die wordt geïnduceerd door trombine. Door factor-Xa te remmen, voorkomt apixaban trombinevorming en trombusontwikkeling. Preklinische studies naar apixaban in diermodellen hebben antitrombotische werkzaamheid aangetoond bij de preventie van arteriële en veneuze trombose bij doses die de hemostase in stand hielden.

#### Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische effecten van apixaban zijn een afspiegeling van het werkingsmechanisme (FXa-remming). Als gevolg van FXa-remming verlengt apixaban stollingstests zoals protrombinetijd (PT), INR en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT). De veranderingen die bij deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis worden waargenomen zijn gering en variëren sterk. Ze worden niet aanbevolen om de farmacodynamische effecten van apixaban te beoordelen. In de trombinegeneratietest verlaagde apixaban het endogene trombinepotentiaal, een maat voor trombinegeneratie in humaan plasma.

Apixaban vertoont ook anti-FXa-activiteit zoals duidelijk blijkt uit afname van de factor-Xa-enzymactiviteit bij meerdere commerciële anti-FXa tests, hoewel de resultaten verschilden per test. Gegevens van klinische studies zijn alleen beschikbaar voor het Rotachrom<sup>®</sup> Heparine chromogeen-assay. De anti-FXa-activiteit vertoont een sterk direct lineair verband met de plasmaconcentratie van apixaban en bereikt maximale waarden op het moment dat de plasmaconcentratie van apixaban maximaal is. Het verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en de anti-FXa-activiteit is ongeveer lineair over een breed dosisbereik van apixaban.

Tabel 3 hieronder laat de voorspelde steady-state blootstelling en anti-factor-Xa-activiteit zien. Bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren die apixaban gebruiken voor de preventie van beroerte en systemische embolie, laten de resultaten een minder dan 1,7-voudige fluctuatie in piek-dalniveaus zien. Bij patiënten die apixaban gebruiken voor de behandeling van DVT en PE of voor de preventie van herhaalde DVT en PE laten de resultaten een minder dan 2,2-voudige fluctuatie in piek-dalniveaus zien.

**Tabel 3: Voorspelde steady-state blootstelling en anti-Xa-activiteit van apixaban**

	Apix. C <sub>max</sub> (ng/ml)	Apix. C <sub>min</sub> (ng/ml)	Apix. anti-Xa- activiteit, max (IE/ml)	Apix. anti-Xa- activiteit, min (IE/ml)
Mediaan [5e, 95e percentiel]				
<i>Preventie van beroerte en systemische embolie: nvAF</i>				
2,5 mg tweemaal daags*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg tweemaal daags	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTET)</i>				
2,5 mg tweemaal daags	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg tweemaal daags	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg tweemaal daags	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

\* Populatie met aangepaste dosis is gebaseerd op 2 of 3 criteria voor dosisverlaging in de ARISTOTLE studie.

Hoewel behandeling met apixaban geen standaard blootstellingscontrole vereist, kan een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor-Xa-assay nuttig zijn in uitzonderlijke situaties waarin kennis over blootstelling aan apixaban kan helpen om geïnformeerde klinische beslissingen te nemen, bijv. overdosering en noodchirurgie.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF)

Een totaal van 23.799 patiënten werd gerandomiseerd in het klinische programma (ARISTOTLE: apixaban versus warfarine, AVERROES: apixaban versus acetylsalicylzuur) waaronder 11.927 gerandomiseerd naar apixaban. Het programma was ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid aan te tonen van apixaban voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) en een of meer additionele risicofactoren, zoals:

- voorafgaande beroerte of TIA (transiënte ischemische aanval)
- leeftijd  $\geq$  75 jaar
- hypertensie
- diabetes mellitus
- symptomatisch hartfalen (NYHA klasse  $\geq$  II)

### ARISTOTLE-studie

In de ARISTOTLE-studie werden in totaal 18.201 patiënten gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met apixaban 5 mg tweemaal daags (of 2,5 mg tweemaal daags bij specifieke patiënten [4,7%], zie rubriek 4.2) of warfarine (beoogde INR-bereik 2,0-3,0). Patiënten werden blootgesteld aan de werkzame stof in de studie gedurende gemiddeld 20 maanden. De gemiddelde leeftijd was 69,1 jaar, de gemiddelde CHADS<sub>2</sub>-score was 2,1 en 18,9 % van de patiënten had eerder een beroerte of TIA gehad.

Apixaban bereikte in de studie statistisch significante superioriteit voor het primaire eindpunt van preventie van beroerte (hemorragisch of ischemisch) en systemische embolie (zie tabel 4), vergeleken met warfarine.

**Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met atriumfibrilleren in de ARISTOTLE-studie**

	<b>apixaban</b> N=9.120 n (%/jr)	<b>warfarine</b> N=9.081 n (%/jr)	<b>hazard ratio</b> (95%-BI)	<b>p- waarde</b>
Beroerte of systemische embolie	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Beroerte				
Ischemisch of niet-gespecificeerd	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Hemorragisch	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Systemische embolie	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

Voor patiënten die gerandomiseerd waren naar warfarine, was het mediane percentage van tijd binnen het therapeutische bereik (TTR) (INR 2–3) 66%.

Apixaban liet een afname zien in beroerte en systemische embolie vergeleken met warfarine tussen de verschillende niveaus van centrum-TTR; binnen het hoogste kwartiel van TTR per centrum, was de hazard ratio voor apixaban vs. warfarine 0,73 (95%-BI, 0,38; 1,40).

Belangrijke secundaire eindpunten van ernstige bloedingen en overlijden ongeacht de oorzaak werden getest in een vooraf gespecificeerde hiërarchische teststrategie om de totale type 1-fout in de studie te controleren. Statistisch significante superioriteit werd ook bereikt in de belangrijkste secundaire eindpunten van zowel ernstige bloedingen en overlijden ongeacht de oorzaak (zie tabel 5). Bij betere controle van de INR verminderden de waargenomen voordelen van apixaban vergeleken met warfarine met betrekking tot het effect op overlijden ongeacht de oorzaak.

**Tabel 5: Secundaire eindpunten voor patiënten met atriumfibrilleren in de ARISTOTLE-studie**

	<b>Apixaban</b> N = 9.088 n (%/jaar)	<b>warfarine</b> N = 9.052 n (%/jaar)	<b>hazard ratio</b> (95%-BI)	<b>p-waarde</b>
<b>Uitkomsten bloedingen</b>				
Ernstig*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	<0,0001
Fataal	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraniaal	52 (0,33)	122 (0,80)		
Ernstig + KRNE†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
Alle	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	<0,0001
<b>Andere eindpunten</b>				
Dood door alle oorzaken	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Myocardinfarct	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

\*Ernstige bloeding zoals gedefinieerd volgens de criteria van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

†Klinisch Relevant Niet Ernstig

Het totale percentage van staken van de behandeling als gevolg van bijwerkingen was 1,8% voor apixaban en 2,6% voor warfarine in de ARISTOTLE-studie.

De werkzaamheidsresultaten voor vooraf gespecificeerde subgroepen, waaronder CHADS<sub>2</sub>-score, leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, status van nierfunctie, eerdere beroerte of TIA en diabetes waren consistent met de primaire werkzaamheidsresultaten voor de totale populatie die werd onderzocht in de studie.

De incidentie van volgens ISTH-criteria ernstige gastro-intestinale bloedingen (waaronder bovenste gastro-intestinale, lagere gastro-intestinale en rectale bloedingen) was 0,76%/jaar met apixaban en 0,86%/jaar met warfarine.

De resultaten voor ernstige bloedingen bij vooraf gespecificeerde subgroepen waaronder CHADS<sub>2</sub>-score, leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, status van nierfunctie, eerdere beroerte of TIA en diabetes waren consistent met de resultaten voor de totale populatie die in de studie werd onderzocht.

#### AVERROES-studie

In de AVERROES-studie werden in totaal 5.598 patiënten voor wie behandeling met VKA volgens onderzoekers niet geschikt leek, gerandomiseerd naar behandeling met apixaban 5 mg tweemaal daags (of 2,5 mg tweemaal daags bij specifieke patiënten [6,4%], zie rubriek 4.2) of acetylsalicylzuur. Acetylsalicylzuur werd gegeven als eenmaaldaagse dosis van 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) of 324 mg (6,6%) afhankelijk van het oordeel van de onderzoeker. Patiënten werden blootgesteld aan de werkzame stof in de studie voor een gemiddelde van 14 maanden. De gemiddelde leeftijd was 69,9 jaar, de gemiddelde CHADS<sub>2</sub>-score was 2,0, en 13,6% van de patiënten had eerder een beroerte of TIA gehad.

Veelvoorkomende redenen dat VKA-behandeling niet geschikt was in de AVERROES-studie, waren o.a. het mogelijk/waarschijnlijk niet kunnen bereiken van INR's bij de benodigde intervallen (42,6%), patiënten die behandeling met VKA weigeren (37,4%), een CHADS<sub>2</sub> score van 1 en artsen die behandeling met VKA niet aanraadden (21,3%), patiënten die zich mogelijk niet aan de instructies voor behandeling met een VKA konden houden (15,0%) en (verwachte) problemen met het opnemen van contact met patiënten in geval van urgente dosisaanpassingen (11,7%).

De AVERROES-studie werd eerder beëindigd op basis van een aanbeveling van de onafhankelijke Commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee) als gevolg van duidelijk bewijs van vermindering van beroerte en systemische embolie met een acceptabel veiligheidsprofiel.

Het totale percentage van staken van de behandeling als gevolg van bijwerkingen was 1,5% voor apixaban en 1,3% voor acetylsalicylzuur in de AVERROES-studie.

In de studie bereikte apixaban statistisch significante superioriteit in het primaire eindpunt van preventie van beroerte (hemorragisch, ischemisch of niet nader gespecificeerd) of systemische embolie (zie tabel 6) vergeleken met acetylsalicylzuur.

**Tabel 6: Belangrijkste werkzaamheidsresultaten bij patiënten met atriumfibrilleren in de AVERROES-studie**

	<b>Apixaban N = 2.807 n (%/jaar)</b>	<b>acetylsalicylzuur N = 2.791 n (%/jaar)</b>	<b>hazard ratio (95%-BI)</b>	<b>p- waarde</b>
Beroerte of systemische embolie*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	<0,0001
Beroerte				
Ischemisch of niet-gespecificeerd	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Hemorragisch	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Systemische embolie	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Beroerte, systemische embolie, myocardinfarct of vasculaire doodsoorzaak**†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Myocardinfarct	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Vasculaire doodsoorzaak	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Overlijden ongeacht de oorzaak †	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

\* Beoordeeld door middel van sequentiële teststrategie ontworpen om de totale type I-fout in de studie te controleren

† Secundair eindpunt.

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tussen apixaban en acetylsalicylzuur (zie tabel 7).

**Tabel 7: Bloedingen bij patiënten met atriumfibrilleren in de AVERROES-studie**

	<b>Apixaban N = 2.798 n (%/jaar)</b>	<b>acetylsalicylzuur N = 2.780 n (%/jaar)</b>	<b>hazard ratio (95%- BI)</b>	<b>p- waarde</b>
Ernstig*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
fataal, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
intracraniaal, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Ernstig + KRNE†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Alle	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

\*Ernstige bloeding zoals gedefinieerd volgens criteria van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

†Klinisch Relevant Niet Ernstig

#### *nvAF-patiënten met ACS en/of die PCI ondergaan*

AUGUSTUS, een open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd 2 bij 2 factorieel onderzoek, nam 4614 patiënten met nvAF op die ACS (43%) hadden en/of een PCI (56%) ondergingen. Alle patiënten kregen achtergrondtherapie met een P2Y12-remmer (clopidogrel: 90,3%) voorgeschreven volgens de lokale zorgstandaard.

Patiënten werden tot 14 dagen na de ACS en/of PCI gerandomiseerd naar apixaban 5 mg tweemaal daags (2,5 mg tweemaal daags als aan twee of meer van de criteria voor dosisverlaging werd voldaan; 10% kreeg een lagere dosis) of VKA en ofwel acetylsalicylzuur (81 mg eenmaal daags) of placebo. De gemiddelde leeftijd was 69,9 jaar, 94% van de gerandomiseerde patiënten had een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score > 2, en 47% had een HAS-BLED-score > 3. Voor patiënten die waren gerandomiseerd naar VKA, was het gedeelte van de tijd in therapeutisch bereik (TTR) (INR 2-3) 56%, met 32% van de tijd onder TTR en 12% boven TTR.

Het primaire doel van AUGUSTUS was het beoordelen van de veiligheid, met als primair eindpunt ernstige of CRNM-bloeding geclassificeerd door ISTH. In de vergelijking tussen apixaban en VKA deed het primaire veiligheidseindpunt van ernstige of CRNM-bloeding geclassificeerd door ISTH op maand 6 zich voor bij respectievelijk 241 (10,5%) en 332 (14,7%) patiënten in de apixaban-arm en de



VKA-arm (HR = 0,69, 95%-BI: 0,58, 0,82; 2-zijdige p <0,0001 voor non-inferioriteit en p <0,0001 voor superioriteit). Voor VKA toonden aanvullende analyses met behulp van subgroepen voor TTR aan dat het hoogste bloedingspercentage geassocieerd was met het laagste kwartiel van TTR. De mate van bloeding was vergelijkbaar tussen apixaban en het hoogste kwartiel van TTR.

In de vergelijking van acetylsalicylzuur versus placebo deed het primaire veiligheidseindpunt van ernstige of CRNM-bloeding geassocieerd door ISTH op maand 6 zich voor bij respectievelijk 367 (16,1%) en 204 (9,0%) patiënten in de acetylsalicylzuur-arm en de placebo-arm (HR = 1,88, 95%-BI: 1,58, 2,23; tweezijdig p <0,0001).

Specifiek bij met apixaban behandelde patiënten trad ernstige of CRNM-bloeding op bij respectievelijk 157 (13,7%) en 84 (7,4%) patiënten in de acetylsalicylzuur-arm en de placebo-arm. Bij met VKA-behandelde patiënten trad ernstige of CRNM-bloeding op bij respectievelijk 208 (18,5%) en 122 (10,8%) patiënten in de acetylsalicylzuur-arm en de placebo-arm.

Andere effecten van de behandeling werden geëvalueerd als een secundair doel van de studie, met samengestelde eindpunten.

In de vergelijking tussen apixaban en VKA kwam het samengestelde eindpunt van overlijden of heropname in het ziekenhuis voor bij respectievelijk 541 (23,5%) en 632 (27,4%) patiënten in de apixaban- en de VKA-arm. Het samengestelde eindpunt van overlijden of ischemisch voorval (beroerte, myocardinfarct, stenttrombose of urgente revascularisatie) trad op bij respectievelijk 170 (7,4%) en 182 (7,9%) patiënten in de apixaban- en de VKA-arm.

In de vergelijking tussen acetylsalicylzuur en placebo kwam het samengestelde eindpunt van overlijden of heropname in het ziekenhuis voor bij respectievelijk 604 (26,2%) en 569 (24,7%) patiënten in de acetylsalicylzuur- en de placebo-arm. Het samengestelde eindpunt van overlijden of ischemisch voorval (beroerte, myocardinfarct, stenttrombose of dringende revascularisatie) trad op bij respectievelijk 163 (7,1%) en 189 (8,2%) patiënten in de acetylsalicylzuur- en de placebo-arm.

#### Patiënten die cardioversie ondergaan

Aan de EMANATE, een open-label, multicenter studie, namen 1500 patiënten deel die naïef waren voor orale antistollingsmiddelen of minder dan 48 uur waren voorbehandeld en die cardioversie voor nvAF zouden krijgen. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar apixaban of heparine en/of VKA ter preventie van cardiovasculaire bijwerkingen. Elektrische en/of farmacologische cardioversie werd uitgevoerd na ten minste 5 doses van apixaban 5 mg tweemaal daags (of 2,5 mg tweemaal daags bij geselecteerde patiënten (zie rubriek 4.2)) of minstens 2 uur na een oplaaddosis van 10 mg (of een 5 mg oplaaddosis bij geselecteerde patiënten (zie rubriek 4.2)) indien eerdere cardioversie nodig was. In de apixaban-groep kregen 342 patiënten een oplaaddosis (331 patiënten kregen de dosis van 10 mg en 11 patiënten kregen de dosis van 5 mg).

Er waren geen beroertes (0%) in de apixaban-groep (n= 753) en 6 (0,80%) beroertes in de heparine-en/of VKA-groep (n = 747; RR 0,00, 95% CI 0,00, 0,64). Overlijden met alle oorzaken trad op bij 2 patiënten (0,27%) in de apixaban-groep en 1 patiënt (0,13%) in de heparine- en/of VKA-groep. Er werd geen systemische embolie gemeld.

Ernstige bloedingen en KNRE-bloedingen traden op bij respectievelijk 3 (0,41%) en 11 (1,50%) patiënten in de apixaban-groep, vergeleken met 6 (0,83%) en 13 (1,80%) patiënten in de heparine-en/of VKA-groep.

Deze exploratieve studie liet vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid zien tussen apixaban en heparine en/of VKA behandelingsgroepen in de setting van cardioversie.

#### Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt)

Het klinische onderzoeksprogramma (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparine/warfarine, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) was ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van apixaban bij de behandeling van DVT en/of PE (AMPLIFY) en verlengde behandeling voor de preventie van herhaalde DVT en/of PE na 6 tot 12 maanden van behandeling met een anticoagulans voor DVT en/of PE (AMPLIFY\_EXT). Beide studies waren gerandomiseerde, parallel-groepen, dubbelblinde, multinationale studies bij patiënten met symptomatische proximale DVT of

symptomatische PE. Alle belangrijke veiligheids- en werkzaamheidseindpunten waren vastgesteld door een onafhankelijk geblindeerd comité.

#### AMPLIFY-studie

In de AMPLIFY-studie werden in totaal 5.395 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met apixaban 10 mg tweemaal daags oraal genomen gedurende 7 dagen, gevolgd door apixaban 5 mg tweemaal daags oraal genomen gedurende 6 maanden, ofwel met enoxaparine 1 mg/kg tweemaal daags subcutaan gegeven, gedurende minstens 5 dagen (tot  $INR \geq 2$ ) en warfarine (target INR bereik 2,0-3,0) oraal genomen gedurende 6 maanden.

De gemiddelde leeftijd was 56,9 jaar en 89,8% van de gerandomiseerde patiënten hadden VTE-aandoeningen zonder aanwijsbare oorzaak.

Voor patiënten die gerandomiseerd waren naar warfarine was het gemiddelde percentage van tijd binnen het therapeutische bereik (TTR) (INR 2,0-3,0) 60,9. Apixaban liet een afname zien in herhaalde symptomatische VTE of VTE-gerelateerde overlijdens tussen de verschillende niveaus van centrum-TTR; binnen het hoogste kwartiel van TTR per centrum, was het relatieve risico voor apixaban vs. enoxaparine/warfarine 0,79 (95% BI, 0,39, 1,61).

In het onderzoek liet apixaban zien dat het non-inferieur is aan enoxaparine/warfarine in het gecombineerde primaire eindpunt van vastgestelde herhaalde symptomatische VTE (niet-fatale DVT of niet-fatale PE) of VTE-gerelateerd overlijden (zie tabel 8).

**Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten in de AMPLIFY studie**

	<b>Apixaban N=2.609 n (%)</b>	<b>Enoxaparine/ warfarine N=2.635 n (%)</b>	<b>Relatief risico (95% BI)</b>
VTE of VTE-gerelateerd overlijden	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-gerelateerd overlijden	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE of overlijden met alle oorzaken	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
VTE or CV-gerelateerd overlijden	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
VTE, VTE-gerelateerd overlijden, of ernstige bloeding	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

\* Non-inferieur vergeleken met enoxaparine/warfarine (p-waarde < 0,0001)

De werkzaamheid van apixaban bij initiële behandeling van VTE was consistent tussen patiënten die behandeld waren voor een PE [relatief risico 0,9; 95% BI (0,5, 1,6)] of DVT [relatief risico 0,8; 95% BI (0,5, 1,30)]. Werkzaamheid tussen subgroepen, waaronder leeftijd, geslacht, body mass index (BMI), nierfunctie, erst van PE, plaats van DVT thrombus en voorafgaande parenteraal heparinegebruik was meestal consistent.

Het primaire veiligheidseindpunt was ernstige bloeding. In de studie was apixaban statistisch superieur aan enoxaparine/warfarine in het primaire eindpunt [relatieve risico 0,31, 95% betrouwbaarheidsinterval (0,17, 0,55), p-waarde < 0,0001] (zie tabel 9).

**Tabel 9: Bloedingsresultaten in de AMPLIFY studie**

	<b>Apixaban</b> N=2.676 n (%)	<b>Enoxaparine/ warfarine</b> N=2.689 n (%)	<b>Relatief risico</b> <b>(95%-BI)</b>
Ernstig	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Ernstig + KRNE	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Niet-ernstige	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Alle bloedingen	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

De vastgestelde ernstige bloedingen en CRNM-bloedingen naar iedere anatomische plaats waren over het algemeen lager in de apixabangroep vergeleken met de enoxaparine/warfarinegroep. Vastgestelde ISTH ernstige gastro-intestinale bloedingen traden op bij 6 (0,2%) van de met apixaban behandelde patiënten en 17 (0,6%) van de met enoxaparine/warfarine behandelde patiënten.

AMPLIFY-EXT-studie

In de AMPLIFY-EXT-studie werden in totaal 2.482 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met apixaban 2,5 mg tweemaal daags oraal genomen, apixaban 5 mg tweemaal daags oraal genomen, of placebo gedurende 12 maanden na afronden van 6 tot 12 maanden van initiële behandeling met anticoagulantia. Van deze patiënten deden er 836 (33,7%) mee aan de AMPLIFY-studie voorafgaand aan deelname aan de AMPLIFY-EXT-studie. De gemiddelde leeftijd was 56,7 jaar en 91,7% van de gerandomiseerde patiënten hadden VTE aandoeningen zonder aanwijsbare oorzaak.

In de studie waren beide doseringen van apixaban statistisch superieur aan placebo in het primaire eindpunt van symptomatische, herhaalde VTE (niet-fatale DVT of niet-fatale PE) of overlijden met alle oorzaken (zie tabel 10).

**Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten in de AMPLIFY-EXT-studie**

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relatief risico (95%-BI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Herhaalde VTE of overlijden met alle oorzaken	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11, 0,33) <sup>‡</sup>
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Overlijden met alle oorzaken	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Herhaalde VTE of VTE gerelateerd overlijden	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Herhaalde VTE of CV-gerelateerd overlijden	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Niet-fatale DVT <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Niet-fatale PE <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
VTE-gerelateerd overlijden	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

<sup>‡</sup> p-waarde <0,0001

\* Voor patiënten met meer dan één bijwerking die bijdraagt aan het samengestelde eindpunt werd alleen de eerste bijwerking gemeld (bijv. als een patiënt eerst een DVT en daarna een PE had, werd alleen de DVT gemeld)

<sup>†</sup> Individuele patiënten kunnen meer dan één bijwerking hebben en in beide classificaties vertegenwoordigd zijn

De werkzaamheid van apixaban voor de preventie van herhaalde VTE was consistent tussen de subgroepen, waaronder leeftijd, geslacht, BMI en nierfunctie.

Het primaire veiligheidseindpunt was ernstige bloeding tijdens de behandelperiode. In de studie was de incidentie van ernstige bloedingen voor beide apixabandoseringen niet statistisch verschillend van placebo. Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige + CRNM, niet-ernstige en alle bloedingen tussen de apixaban 2,5 mg tweemaal daags en placebo behandelgroepen (zie tabel 11).

**Tabel 11: Bloedingsresultaten in de AMPLIFY-EXT-studie**

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relatief risico (95%-BI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
		n (%)			
Ernstig	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Ernstige+ CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Niet-ernstige	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Alle	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Vastgestelde ISTH ernstige gastro-intestinale bloedingen traden op in 1 (0,1%) van de met apixaban behandelde patiënten bij de 5 mg tweemaal dagelijkse dosis, in geen van de patiënten bij de 2,5 mg tweemaal dagelijkse dosis en in 1 (0,1%) van de met placebo behandelde patiënten.

#### Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Eliquis in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten bij veneuze en arteriële embolie en trombose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van apixaban is ongeveer 50% voor doses tot 10 mg. Apixaban wordt snel geabsorbeerd en maximale concentraties ( $C_{max}$ ) komen 3 tot 4 uur na tabletinname voor. Inname met voedsel heeft geen effect op de AUC of  $C_{max}$  van apixaban bij de 10 mg dosis. Apixaban kan al dan niet met voedsel worden ingenomen.

Apixaban vertoont een lineaire farmacokinetiek met dosisproportionele toenames in blootstelling voor orale doses tot 10 mg. Bij doses  $\geq 25$  mg vertoont apixaban dissolutiebeperkte absorptie met verminderde biologische beschikbaarheid. De blootstellingsparameters van apixaban vertonen een lage tot matige variabiliteit wat tot uiting komt in een within-subject en inter-subject variabiliteit van respectievelijk  $\sim 20\%$  CV en  $\sim 30\%$  CV.

Na orale toediening van 10 mg apixaban als 2 fijngemaakte 5 mg tabletten opgelost in 30 ml water, was de blootstelling vergelijkbaar met blootstelling na orale toediening van 2 hele 5 mg tabletten. Na orale toediening van 10 mg apixaban als 2 fijngemaakte 5 mg tabletten in 30 g appelmoes, waren de  $C_{max}$  en AUC respectievelijk 21% en 16% lager vergeleken met de toediening van 2 hele 5 mg tabletten. De vermindering in blootstelling wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Na toediening van een fijngemaakte 5 mg apixaban-tablet opgelost in 60 ml G5W en toegediend via een nasogastrische sonde, was de blootstelling vergelijkbaar met die was waargenomen in andere klinische studies bij gezonde vrijwilligers na inname van een enkele orale 5 mg apixaban-tablet.

Op basis van het voorspelbare dosisproportionele farmacokinetische profiel van apixaban zijn de resultaten van biologische beschikbaarheid uit de uitgevoerde studies van toepassing op de lagere apixaban-doses.

### Distributie

De plasma-eiwitbinding bij mensen is ongeveer 87%. Het distributievolume ( $V_{ss}$ ) is ongeveer 21 liter.

### Biotransformatie en eliminatie

Apixaban heeft meerdere eliminatieroutes. Van de bij mensen toegediende dosis apixaban werd ongeveer 25% teruggevonden als metabolieten, waarbij het merendeel werd teruggevonden in de feces. Ongeveer 27% van de totale klaring van apixaban is terug te voeren op renale excretie. In klinische en niet-klinische studies werden aanvullende bijdragen van respectievelijk biliare en directe intestinale excretie waargenomen.

Apixaban heeft een totale klaring van ongeveer 3,3 l/uur en een halfwaardetijd van ongeveer 12 uur.

Biotransformatie vindt voornamelijk plaats via O-demethylering en hydroxylering bij het 3-oxopiperidinyngedeelte. Apixaban wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP3A4/5, met geringe bijdragen van CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 en 2J2. In menselijk plasma is onveranderd apixaban het belangrijkste werkzame stof gerelateerde bestanddeel, zonder actieve circulerende metabolieten. Apixaban is een substraat van transporteiwitten, P-gp en borstkankerresistentieproteïne (BCRP).

### Ouderen

Oudere patiënten (boven 65 jaar) hadden hogere plasmaconcentraties dan jongere patiënten, met gemiddelde AUC-waarden die ongeveer 32% hoger waren en zonder verschil in  $C_{max}$ .

### Nierfunctiestoornis

Een verminderde nierfunctie had geen invloed op de maximale concentratie van apixaban. Een toename van de blootstelling aan apixaban correleerde met een afname van de nierfunctie (dit werd vastgesteld via meting van de creatinineklaring). Bij personen met lichte (creatinineklaring 51-80 ml/min), matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en ernstige (creatinineklaring 15-29 ml/min) nierinsufficiëntie waren de plasmaconcentraties (AUC) van apixaban respectievelijk 16, 29 en 44% verhoogd vergeleken met personen met een normale creatinineklaring. Nierinsufficiëntie had geen duidelijk effect op het verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en de anti-FXa-activiteit.

Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (ESRD) was de AUC van apixaban in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie met 36% verhoogd wanneer een enkelvoudige dosis van apixaban 5 mg was toegediend direct na hemodialyse. Hemodialyse, gestart twee uur na toediening van een enkelvoudige dosis van apixaban 5 mg, verminderde de apixaban-AUC met 14% bij deze ESRD-patiënten. Dit kwam overeen met een apixabanklaring van 18 ml/min. Daarom lijkt het onwaarschijnlijk dat hemodialyse een effectief middel is om een overdosis van apixaban te behandelen.

### Leverinsufficiëntie

In een studie waarbij 8 proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie, Child Pugh A score 5 (n = 6) en score 6 (n = 2), en 8 proefpersonen met matige leverinsufficiëntie, Child Pugh B score 7 (n = 6) en score 8 (n = 2), gezonde controlepersonen, waren de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een eenmalige dosis apixaban van 5 mg niet veranderd bij proefpersonen met leverinsufficiëntie. De veranderingen in anti-factor-Xa-activiteit en INR waren vergelijkbaar bij proefpersonen met lichte tot matige leverinsufficiëntie en gezonde proefpersonen.

### Geslacht

De blootstelling aan apixaban was ongeveer 18% hoger bij vrouwen dan bij mannen.

#### Etnische afkomst en ras

De resultaten van fase-I-studies gaven geen waarneembaar verschil in de farmacokinetiek van apixaban te zien tussen blanke, Aziatische en negroïde/Afro-Amerikaanse proefpersonen. De bevindingen van een populatie-farmacokinetische analyse bij patiënten die apixaban kregen, kwamen in het algemeen overeen met de fase-I-resultaten.

#### Lichaamsgewicht

In vergelijking met apixabanblootstelling bij proefpersonen met een lichaamsgewicht van 65 tot 85 kg, ging een lichaamsgewicht van > 120 kg gepaard met een ongeveer 30% lagere blootstelling en een lichaamsgewicht van < 50 kg gepaard met een ongeveer 30% hogere blootstelling.

#### Verband tussen farmacokinetiek/farmacodynamiek

Het farmacokinetisch/farmacodynamisch verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en verschillende farmacodynamische eindpunten (anti-FXa-activiteit, INR, PT, aPTT) is beoordeeld na toediening van een breed scala aan doses (0,5 – 50 mg). Het verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en de anti-factor-Xa-activiteit kon het best worden beschreven met een lineair model. Het farmacokinetische/farmacodynamische verband dat bij patiënten werd waargenomen, kwam overeen met dat wat werd vastgesteld bij gezonde proefpersonen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Gegevens uit conventioneel preklinisch onderzoek naar veiligheid, toxiciteit bij herhaalde doseringen, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, vruchtbaarheid en embryofetale ontwikkeling en juveniele toxiciteit hebben geen nadelige gevolgen voor de mens aan het licht gebracht.

De ernstigere effecten waargenomen in het onderzoek naar herhaalde doseringen waren gerelateerd aan de farmacodynamische effect van apixaban op bloedstolling parameters. In de toxiciteit onderzoeken werd weinig tot geen toename van bloeding waargenomen. Dit zou echter te wijten kunnen zijn aan een lagere gevoeligheid van de niet-klinische proefdieren in vergelijking tot mensen. Dit resultaat dient met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden bij de extrapolatie naar mensen.

Bij rattenmelk werd een hoge ratio melk/moederplasma ( $C_{max}$  circa 8, AUC circa 30) vastgesteld, mogelijk vanwege actief transport in de melk.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Lactose  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Natriumcroscarmellose  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat (E470b)

#### Filmomhulling:

Lactosemonohydraat  
Hypromellose (E464)

Titaniumdioxide (E171)  
Triacetine  
Rood ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Alu-PVC/PVDC-blisterverpakkingen. Dozen van 14, 20, 28, 56, 60, 168 en 200 filmomhulde tabletten.  
Geperforeerde Alu-PVC/PVDC-blisterverpakkingen met eenheidsdoses van 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/691/006  
EU/1/11/691/007  
EU/1/11/691/008  
EU/1/11/691/009  
EU/1/11/691/010  
EU/1/11/691/011  
EU/1/11/691/012  
EU/1/11/691/014

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 mei 2011  
Datum van laatste verlenging: maandag 11 januari 2021



## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italië

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Duitsland

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ierland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- • steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat alle artsen van wie wordt verwacht dat zij apixaban voorschrijven, het volgende voorlichtingsmateriaal krijgen:

- De samenvatting van de productkenmerken
- Een gids voor de voorschrijver
- Een waarschuwingskaart voor de patiënt

Belangrijke elementen van de gids voor de voorschrijver:

- Details over populaties die mogelijk een hoger risico op bloeden hebben
- Aanbevolen doses en aanbevelingen voor dosering voor de verschillende indicaties
- Aanbevelingen voor aanpassing van de dosis bij risicogroepen, waaronder patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen
- Richtlijnen met betrekking tot de overstap van of naar Eliquis-behandeling
- Richtlijnen met betrekking tot een operatie of invasieve procedure, en tijdelijke stopzetting
- Behandeling van situaties met overdosering en bloedingen
- Het gebruik van stollingstesten en de interpretatie hiervan
- Dat alle patiënten moeten worden voorzien van een waarschuwingskaart voor patiënten en dat zij geadviseerd moeten worden over:
  - Klachten of verschijnselen van bloedingen en wanneer een zorgverlener te raadplegen
  - Het belang van therapietrouw
  - De noodzaak om de waarschuwingskaart voor patiënten altijd met zich mee te dragen
  - De noodzaak om zorgverleners te informeren dat ze Eliquis nemen wanneer ze een operatie of invasieve interventie dienen te ondergaan.

Belangrijke elementen van de waarschuwingskaart voor patiënten:

- Klachten of verschijnselen van bloedingen en wanneer een zorgverlener te raadplegen
- Het belang van therapietrouw
- De noodzaak om de waarschuwingskaart voor patiënten altijd met zich mee te dragen
- De noodzaak om zorgverleners te informeren dat ze Eliquis nemen wanneer ze een operatie of invasieve interventie dienen te ondergaan.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS 2,5 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eliquis 2,5 mg filmomhulde tabletten  
Apixaban

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg apixaban.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose en natrium. Meer informatie vindt u in de bijsluiter.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tabletten

10 filmomhulde tabletten  
20 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten  
60 x 1 filmomhulde tabletten  
100 x 1 filmomhulde tabletten  
168 filmomhulde tabletten  
200 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/691/001  
EU/1/11/691/002  
EU/1/11/691/003  
EU/1/11/691/004  
EU/1/11/691/005  
EU/1/11/691/013  
EU/1/11/691/015

**13. BATCHNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Eliquis 2,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN 2,5 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eliquis 2,5 mg tabletten  
apixaban

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN 2,5 mg (Symbool)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eliquis 2,5 mg tabletten  
apixaban

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. OVERIGE**

zon als symbool  
maan als symbool

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS 5 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eliquis 5 mg filmomhulde tabletten  
Apixaban

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg apixaban.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose en natrium. Meer informatie vindt u in de bijsluiter.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tabletten

14 filmomhulde tabletten  
20 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten  
100 x 1 filmomhulde tabletten  
168 filmomhulde tabletten  
200 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/691/006  
EU/1/11/691/007  
EU/1/11/691/008  
EU/1/11/691/009  
EU/1/11/691/010  
EU/1/11/691/011  
EU/1/11/691/012  
EU/1/11/691/014

**13. BATCHNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Eliquis 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN 5 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eliquis 5 mg tabletten  
apixaban

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. OVERIGE**

**Eliquis (apixaban)**

**Waarschuwingkaart voor de patiënt**

**Het is belangrijk dat u deze kaart altijd bij u draagt**

**Laat deze kaart zien aan uw apotheker, uw tandarts en alle andere medische zorgverleners waar u onder behandeling bent.**

**Ik ben onder behandeling voor antistolling middels Eliquis (apixaban) ter preventie van bloedstolsels**

**Gelieve dit gedeelte in te vullen of vraag uw arts dit te doen**

Naam:

Geboortedatum:

Indicatie:

Dosering: mg tweemaal daags

Naam van de arts:

Telefoonnummer van de arts:

**Informatie voor patiënten**

- Gebruik Eliquis altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Als u een dosis heeft gemist, neem deze dan zodra u eraan denkt en houdt u daarna weer aan uw gebruikelijke doseerschema.
- Stop niet met het innemen van Eliquis zonder overleg met uw arts, omdat u risico loopt op een beroerte of andere problemen als gevolg van het ontstaan van een bloedstolsel.
- Eliquis helpt uw bloed dunner te maken. Dit kan echter zorgen voor een verhoging van het risico op bloedingen.
- Teken en signalen van bloedingen kunnen bijvoorbeeld zijn: blauwe plekken of bloedingen onder de huid, donkergekleurde ontlasting (bloed in de ontlasting), bloed in de urine, bloedneus, duizeligheid, vermoeidheid, bleek zien, zwakte, plotselinge ernstige hoofdpijn, ophoesten van bloed of braken van bloed.
- Als u last heeft van bloedingen die niet vanzelf stoppen, **zoek dan onmiddellijk medische hulp.**
- Als u een operatie of een invasieve procedure moet ondergaan, vertel uw behandelend arts dan dat u Eliquis gebruikt.

{MMM JJJJ}

**Informatie voor medische zorgverleners**

- Eliquis (apixaban) is een orale anticoagulant die werkt door directe selectieve remming van factor-Xa.
- Eliquis kan het risico op bloedingen verhogen. In geval van ernstige bloedingen moet de behandeling met Eliquis direct gestaakt worden.
- Bij de behandeling met Eliquis is routinematige monitoring van de blootstelling niet noodzakelijk. Een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor-Xa-assay kan in uitzonderlijke situaties nuttig zijn, zoals in geval van overdosis en noodchirurgie (protrombinetijd (PT internationale genormaliseerde ratio (INR) en een geactiveerde partiële tromboplastinetijd (PTT) stollingstest worden niet aanbevolen) zie de Samenvatting van Productkenmerken.
- Een middel om de anti-factor-Xa-activiteit van apixaban om te keren is beschikbaar.

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Eliquis 2,5 mg filmomhulde tabletten** apixaban

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Eliquis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Eliquis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Eliquis bevat de werkzame stof apixaban en behoort tot een groep geneesmiddelen die antistollingsmiddelen (anticoagulantia) worden genoemd. Dit geneesmiddel helpt om de vorming van bloedstolsels te voorkomen door Factor-Xa te blokkeren, dat een belangrijk onderdeel is van de bloedstolling.

Eliquis wordt bij volwassenen gebruikt:

- om de vorming van bloedstolsels (diepveneuze trombose) te voorkomen na het vervangen van een heup of knie. Na een operatie aan de heup of knie loopt u mogelijk een hoger risico op het ontstaan van bloedstolsels in de aderen van uw benen. Hierdoor kunnen uw benen opzwellen, met of zonder pijn. Als een bloedstolsel van uw been naar uw longen beweegt kan het daar de bloedtoevoer blokkeren, wat zorgt voor ademnood, met of zonder borstkaspijn. Deze toestand (longembolie) kan levensbedreigend zijn en moet er onmiddellijk medische hulp gezocht worden.
- om de vorming van bloedstolsels te voorkomen in het hart van patiënten met een onregelmatige hartslag (atriumfibrilleren) en minstens één andere risicofactor. Bloedstolsels kunnen loskomen en meegevoerd worden naar de hersenen en zo leiden tot een beroerte. Ook kunnen de stolsels meegevoerd worden naar andere organen en de normale bloedtoevoer naar die organen blokkeren (ook wel systemische embolie genoemd). Een beroerte kan levensbedreigend zijn en vereist onmiddellijke medische hulp.
- om bloedstolsels in de aderen van uw benen (diepveneuze trombose) en de bloedvaten van uw longen (longembolie) te behandelen en om het opnieuw optreden van bloedstolsels in de bloedvaten van uw benen en/of longen te voorkomen.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- U **bloedt hevig**;
- U heeft een **ziekte in een orgaan** die zorgt voor een stijging van het risico op ernstige bloedingen (zoals **een actieve of recente zweer** in uw maag of darmen, **recente hersenbloeding**);
- U heeft een **leverziekte** die leidt tot een verhoogd risico op bloedingen (hepatische coagulopathie);
- U **neemt geneesmiddelen in die de vorming van bloedstolsels voorkomen** (bijv. warfarine, rivaroxaban, dabigatran of heparine), behalve als u verandert van antistollingsbehandeling, als u een veneuze of arteriële katheter heeft en heparine via deze lijn toegediend krijgt om de lijn open te houden, of als een buisje in uw bloedvat wordt ingebracht (katheterablatie) om een onregelmatige hartslag (aritmie) te behandelen.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u last heeft van één van de onderstaande punten:

- een **verhoogd risico op bloedingen**, zoals:
  - **bloedingstoornissen**, waaronder aandoeningen die leiden tot verminderde activiteit van de bloedplaatjes;
  - **zeer hoge bloeddruk**, die niet onder controle is door medische behandeling;
  - leeftijd hoger dan 75 jaar;
  - lichaamsgewicht van 60 kg of minder;
- een **ernstige nierziekte of als u dialyseert**;
- een **leverprobleem of leverproblemen in het verleden**;
  - Dit geneesmiddel zal voorzichtig worden gebruikt bij patiënten die tekenen van afwijkende werking van de lever vertonen.
- **u een buisje (katheter) in uw rug of een injectie in uw wervelkolom heeft gehad** (voor verdoving of vermindering van pijn), uw arts zal u vertellen om dit geneesmiddel in te nemen 5 uur of langer na het verwijderen van de katheter;
- **u een kunsthartklep heeft**;
- uw arts heeft bepaald dat uw bloeddruk instabiel is of er een andere behandeling of chirurgische ingreep gepland staat om het bloedstolsel uit uw longen te verwijderen.

Wees bijzonder voorzichtig met het gebruik van Eliquis

- Als u weet dat u lijdt aan antifosfolipidesyndroom (een aandoening van het immuunsysteem dat een verhoogd risico van bloedstolsels veroorzaakt), vertel dit dan aan uw behandelend arts. Hij of zij zal besluiten of de behandeling wellicht moet worden aangepast.

Als u een operatie moet ondergaan of een andere ingreep die kan leiden tot een bloeding, kan uw arts u vragen om voor een korte tijd te stoppen met het nemen van dit geneesmiddel. Als u er niet zeker van bent of een ingreep kan leiden tot een bloeding, vraag het dan aan uw arts.

### Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Eliquis nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen kunnen de effecten van Eliquis versterken en sommige kunnen deze verzwakken. Uw arts zal beslissen of u met Eliquis dient te worden behandeld wanneer u deze geneesmiddelen gebruikt en hoe nauwlettend u moet worden gecontroleerd.

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van Eliquis versterken en de kans op ongewenste bloedingen verhogen:

- sommige **geneesmiddelen tegen schimmelinfecties** (bijv. ketoconazol, enz.);
- sommige **antivirale geneesmiddelen tegen hiv / aids** (bijv. ritonavir);
- andere **geneesmiddelen die worden gebruikt om bloedstolling te verminderen** (bijv. enoxaparine, enz.);
- **ontstekingsremmende of pijnbestrijdende geneesmiddelen** (bijv. acetylsalicylzuur of naproxen). In het bijzonder als u ouder bent dan 75 jaar én acetylsalicylzuur neemt, heeft u misschien een verhoogd risico op bloedingen;
- **geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk of hartproblemen** (bijv. diltiazem);
- **middelen tegen depressie, die selectieve serotonineheropnameremmers of serotonine-noradrenalineheropnameremmers** worden genoemd.

De volgende geneesmiddelen kunnen het vermogen van Eliquis verminderen om de vorming van bloedstolsels te helpen voorkomen:

- **geneesmiddelen ter voorkoming van epilepsie of insulten** (bijv. fenytoïne, enz.);
- **sint-janskruid** (een kruidensupplement dat wordt gebruikt tegen depressie);
- **geneesmiddelen voor het behandelen van tuberculose of andere infecties** (bijv. rifampine).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker, of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend welk effect Eliquis heeft op zwangerschap en het ongeboren kind. Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of Eliquis overgaat in de moedermelk. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt terwijl u borstvoeding geeft. Hij of zij zal u dan adviseren om te stoppen met de borstvoeding of om op te houden/niet te beginnen met het innemen van dit geneesmiddel.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Eliquis heeft niet aangetoond dat het de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vermindert.

### **Eliquis bevat lactose (een soort suiker) en natrium**

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde soorten suiker niet goed verdraagt, neem dan contact op met hem/haar voor u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Dosis**

Slik de tablet door met wat water. Eliquis kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

Probeer de tabletten iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen voor het beste behandelresultaat.

Als u moeite heeft om de tablet in zijn geheel door te slikken, praat dan met uw arts over andere manieren om Eliquis in te nemen. De tablet mag worden fijngemaakt en direct voor inname opgelost worden in water, 5% glucose in water, appelsap of appelmoes.

**Instructies voor het fijnmaken:**

- Maak de tabletten fijn met een vijzel en mortier.
- Breng alle poeder voorzichtig over in een geschikte beker en meng het poeder met een beetje, bijv. 30 ml ( 2 eetlepels), water of één van de andere vloeistoffen die hierboven genoemd zijn om een mengsel te maken.
- Slik het mengsel door.
- Reinig de vijzel en mortier die u heeft gebruikt voor het fijnmaken van de tablet en de beker met een beetje water of één van de andere vloeistoffen (bijv. 30 ml) en slik de spoeling door.

Indien nodig, kan uw dokter u de fijnmaken Eliquis-tabletten ook gemengd met 60 ml water of 5% glucose in water geven via een nasogastrische sonde.

**Gebruik Eliquis zoals aanbevolen voor het volgende:**

Om de vorming van bloedstolsels te voorkomen na een operatie voor het vervangen van een heup of knie.

De aanbevolen dosering is één tablet Eliquis 2,5 mg tweemaal per dag. Bijvoorbeeld één 's ochtends en één 's avonds.

U moet de eerste tablet 12 tot 24 uur na uw operatie innemen.

Als u een **heupvervangende operatie** heeft ondergaan, zult u meestal de tabletten gedurende 32 tot 38 dagen gebruiken.

Als u een **knievervangende operatie** heeft ondergaan, zult u meestal de tabletten 10 tot 14 dagen gebruiken.

Om de vorming van bloedstolsels te voorkomen in het hart van patiënten met een onregelmatige hartslag en minstens één andere risicofactor

De aanbevolen dosering is één tablet Eliquis **5 mg** tweemaal per dag.

De aanbevolen dosering is één tablet Eliquis **2,5 mg** tweemaal per dag, als:

- u een **ernstig verminderde nierfunctie** heeft;
- **u aan twee of meer van de volgende beschrijvingen voldoet:**
  - uw bloedtesten laten een slechte nierfunctie zien (waarde van serumcreatine is 1,5 mg/dl (133 micromol/l) of hoger) ;
  - u bent 80 jaar of ouder;
  - u weegt 60 kg of minder

De aanbevolen dosis is één tablet tweemaal daags, bijvoorbeeld één 's ochtends en één 's avonds. Uw arts zal bepalen hoe lang u behandeld moet worden.

Om bloedstolsels in de aderen van uw benen en bloedstolsels in de bloedvaten van uw longen te behandelen

De aanbevolen dosis is **twee tabletten** Eliquis **5 mg** tweemaal daags voor de eerste 7 dagen, bijvoorbeeld twee tabletten 's ochtends en twee 's avonds.

Na 7 dagen is de aanbevolen dosis **één tablet** Eliquis **5 mg** tweemaal daags, bijvoorbeeld één 's ochtends en één 's avonds.

Om het opnieuw optreden van bloedstolsels te voorkomen na het afronden van 6 maanden van behandeling

De aanbevolen dosis is één tablet Eliquis **2,5 mg** tweemaal daags, bijvoorbeeld één tablet 's ochtends en één 's avonds.

Uw arts zal bepalen hoe lang u behandeld moet worden.

### **Uw arts kan uw antistollingsbehandeling als volgt aanpassen:**

- *Overstap van behandeling met Eliquis naar behandeling met antistollingsmiddelen*  
Stop met het innemen van Eliquis. Start met het innemen van de antistollingsmiddelen (bijv. heparine) op het moment dat u anders uw volgende tablet zou hebben ingenomen.
- *Overstap van behandeling met antistollingsmiddelen naar behandeling met Eliquis*  
Stop met het innemen van de antistollingsmiddelen. Start met de behandeling met Eliquis op het moment dat u de volgende dosis van het antistollingsmiddel zou innemen en ga dan normaal verder met de behandeling.
- *Overstap van behandeling met antistollingsmiddelen die vitamine K-antagonisten bevatten (bijv. warfarine) naar behandeling met Eliquis*  
Stop met het innemen van het middel dat een vitamine K-antagonist bevat. Uw arts moet bloedmetingen uitvoeren en zal u vertellen wanneer u kunt starten met het innemen van Eliquis.
- *Overstap van behandeling met Eliquis naar behandeling met antistollingsmiddelen die vitamine K-antagonisten bevatten (bijv. warfarine)*  
Als u arts u vertelt dat u moet starten met het innemen van het geneesmiddel dat een vitamine K-antagonist bevat, ga dan minstens 2 dagen door met het innemen van Eliquis nadat u uw eerste dosis heeft ingenomen van het antistollingsmiddel dat een vitamine K-antagonist bevat. Uw arts moet bloedmetingen uitvoeren en zal u vertellen wanneer u kunt stoppen met het innemen van Eliquis.

### ***Patiënten die cardioversie ondergaan***

Als uw abnormale hartslag moet worden hersteld naar normaal met behulp van een procedure genaamd cardioversie, dient u dit geneesmiddel in te nemen op de tijdstippen die uw arts u heeft verteld, om bloedstolsels in de bloedvaten in uw hersenen en andere bloedvaten in uw lichaam te voorkomen.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

**Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u meer dan de voorgeschreven dosis dit geneesmiddel heeft ingenomen. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee, ook als er geen tabletten meer over zijn.

Als u meer Eliquis heeft ingenomen dan wordt aanbevolen, kunt u een verhoogde kans op bloedingen hebben. Als bloedingen optreden, kan een operatie, bloedtransfusie of andere behandelingen die anti-factor-Xa-activiteit kunnen omkeren nodig zijn.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Neem de dosis in zodra u eraan denkt en:
  - neem de volgende Eliquis-dosis op het gebruikelijke tijdstip in
  - ga daarna door op de normale manier.

Praat met uw arts, apotheker of verpleegkundige **als u twijfelt wat u moet doen of als u meer dan één dosis heeft gemist**

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel zonder eerst met uw arts te praten. Het risico op het ontstaan van een bloedstolsel kan namelijk hoger zijn als u te vroeg stopt met de behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Eliquis kan gegeven worden voor drie verschillende aandoeningen. De bekende

bijwerkingen en hoe vaak deze voorkomen voor ieder van deze medische aandoeningen kunnen verschillen en zijn hieronder apart weergegeven. Voor deze aandoeningen is de meest voorkomende bijwerking van dit geneesmiddel het optreden van bloedingen. Deze bloedingen kunnen levensbedreigend zijn en onmiddellijke medische hulp vereisen.

De volgende bijwerkingen zijn bekend als u Eliquis neemt om de vorming van bloedstolsels te voorkomen na een operatie voor het vervangen van een heup of knie.

**Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers)**

- Bloedarmoede die vermoeidheid of bleekheid kan veroorzaken;
- Bloedingen, waaronder:
  - blauwe plekken en zwelling;
- Misselijkheid (zich ziek voelen).

**Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)**

- Verlaagd aantal bloedplaatjes in uw bloed (kan de stolling beïnvloeden);
- Bloeding:
  - die optreden na uw operatie, waaronder blauwe plekken en zwellingen, bloed of vocht dat lekt uit de operatiewond/snee (wondvocht) of de injectieplaats;
  - in uw maag, darmen of helder/rood bloed in de ontlasting;
  - bloed in de urine;
  - uit uw neus;
  - uit de vagina;
- Lage bloeddruk waardoor u zich flauw kunt voelen of een versnelde hartslag kunt krijgen;
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een abnormale leverfunctie;
  - een verhoogde concentratie van sommige leverenzymen;
  - een verhoogde concentratie bilirubine, een afbraakproduct van rode bloedcellen wat gele verkleuring van de huid en de ogen kan veroorzaken;
- Jeuk.

**Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 gebruikers)**

- Allergische reacties (overgevoeligheid) die kunnen leiden tot zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong en/of keel en moeite met ademen. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u last krijgt van één van de volgende symptomen.
- Bloedingen:
  - in een spier;
  - in uw ogen;
  - uit uw tandvlees en bloed in uw speeksel wanneer u hoest;
  - uit uw rectum;
- Haaruitval.

**Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**

- Bloeding:
  - in uw hersenen of wervelkolom;
  - in uw longen of keel;
  - in uw mond;
  - in uw buik of in de ruimte achter uw buikholte;
  - van een aambeij;
  - testen die bloed in de ontlasting of urine aantonen;
- Huiduitslag waarbij blaasjes kunnen ontstaan en die eruit ziet als kleine “schietschijven” (donkere vlekken in het midden omgeven door een bleker gebied, met een donkere ring rond de rand) (*erythema multiforme*).

De volgende bijwerkingen zijn bekend als u Eliquis neemt om de vorming van bloedstolsels te voorkomen in het hart van patiënten met een onregelmatige hartslag en minstens één andere risicofactor.

### **Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers)**

- Bloedingen, waaronder:
  - in uw ogen;
  - in uw maag of darmen;
  - uit uw rectum;
  - bloed in de urine;
  - uit uw neus;
  - uit uw tandvlees;
  - blauwe plekken en zwelling;
- Bloedarmoede die vermoeidheid of bleekheid kan veroorzaken;
- Lage bloeddruk waardoor u zich flauw kunt voelen of een versnelde hartslag kunt krijgen;
- Misselijkheid (zich ziek voelen);
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een verhoogd gammaglutamyltransferase (GGT).

### **Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)**

- Bloeding:
  - in uw hersenen of wervelkolom;
  - in uw mond, of bloed in uw speeksel wanneer u hoest;
  - in uw buik of uit uw vagina;
  - helderrood bloed in uw ontlasting;
  - bloeding die optreedt na uw operatie, waaronder kneuzingen en zwellingen, bloed of vocht dat lekt uit de operatiewond/snee (wondvocht) of de injectieplaats;
  - van een aambeij;
  - testen die bloed in de ontlasting of urine aantonen;
- Verlaagd aantal bloedplaatjes in uw bloed (kan de stolling beïnvloeden);
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een abnormale leverfunctie;
  - een verhoogde concentratie van sommige leverenzymen;
  - een verhoogde concentratie bilirubine, een afbraakproduct van rode bloedcellen wat gele verkleuring van de huid en de ogen kan veroorzaken;
- Huiduitslag;
- Jeuk;
- Haaruitval;
- Allergische reacties (overgevoeligheid) die kunnen leiden tot zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong en/of keel en moeite met ademen. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u last krijgt van één van de volgende symptomen.

### **Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 gebruikers)**

- Bloeding:
  - in uw longen of keel;
  - in de ruimte achter uw buikholte;
  - in een spier.

### **Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10.000 gebruikers)**

- Huiduitslag waarbij blaasjes kunnen ontstaan en die eruit ziet als kleine “schietschijven” (donkere vlekken in het midden omgeven door een bleker gebied, met een donkere ring rond de rand) (*erythema multiforme*).

De volgende bijwerkingen zijn bekend als u Eliquis gebruikt om optreden of het opnieuw optreden van bloedstolsels in de aderen van uw benen en bloedstolsels in de aderen van uw longen te behandelen of te voorkomen.

### **Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers)**

- Bloedingen, waaronder:
  - uit uw neus;

- uit uw tandvlees;
- bloed in de urine;
- blauwe plekken en zwelling;
- in uw maag, darmen en van uw rectum;
- in uw mond;
- uit de vagina;
- Bloedarmoede die vermoeidheid of bleekheid kan veroorzaken;
- Verlaagd aantal bloedplaatjes in uw bloed (kan de stolling beïnvloeden);
- Misselijkheid (zich ziek voelen);
- Huiduitslag;
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een verhoogde gammaglutamyltransferase (GGT) or alanineaminotransferase (ALAT).

#### **Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)**

- Lage bloeddruk waardoor u zich flauw kunt voelen of een versnelde hartslag kunt krijgen
- Bloedingen:
  - in uw ogen;
  - in uw mond, of spuug als u hoest;
  - helderrood bloed in uw ontlasting;
  - testen die bloed in de ontlasting of urine aantonen;
  - bloedingen die optreden na uw operatie, waaronder blauwe plekken en zwellingen, bloed of vocht dat uit de operatiewond/-incisie komt (wondafscheiding) of de injectieplaats;
  - van een aambeij;
  - in een spier;
- Jeuk;
- Haaruitval;
- Allergische reacties (overgevoeligheid) die kunnen leiden tot: zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong en/of keel en moeite met ademen. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u last krijgt van één van deze symptomen.
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een abnormale leverfunctie;
  - een verhoogde concentratie van sommige leverenzymen;
  - een verhoogde concentratie bilirubine, een afbraakproduct van rode bloedcellen wat gele verkleuring van de huid en de ogen kan veroorzaken.

#### **Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 gebruikers)**

- Bloeding:
- in uw hersenen of wervelkolom;
  - in uw longen.

#### **Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**

- Bloeding:
  - in uw buik of in de ruimte achter uw buikholte.
- Huiduitslag waarbij blaasjes kunnen ontstaan en die eruit ziet als kleine “schietschijven” (donkere vlekken in het midden omgeven door een bleker gebied, met een donkere ring rond de rand) (*erythema multiforme*).

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.



Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is apixaban. Elke tablet bevat 2,5 mg apixaban.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: **lactose** (zie rubriek 2 "Eliquis bevat lactose (een soort suiker) en natrium"), microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose (zie rubriek 2 "Eliquis bevat lactose (een soort suiker) en natrium"), natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat (E470b);
  - Filmomhulling: **lactosemonohydraat** (zie rubriek 2 "Eliquis bevat lactose (een soort suiker) en natrium"), hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171), triacetine, ijzeroxide geel (E172).

### Hoe ziet Eliquis eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten zijn geel, rond (diameter van 5,95 mm) en voorzien van '893' aan de ene zijde en '2½' aan de andere zijde.

- De tabletten worden geleverd in doordrukstrips in doosjes van 10, 20, 60, 168 en 200 filmomhulde tabletten.
- Er zijn ook doordrukstrips met eenheidsdoses in doosjes met 60x1 en 100x1 filmomhulde tabletten verkrijgbaar voor gebruik in ziekenhuizen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Patiëntenwaarschuwingskaart: hoe om te gaan met de informatie

In de verpakking van Eliquis vindt u samen met de bijsluiters een waarschuwingskaart. Uw arts kan u ook een soortgelijke kaart geven.

Deze waarschuwingskaart bevat nuttige informatie voor u en kan artsen er op wijzen dat u Eliquis gebruikt. **U moet deze kaart altijd bij u dragen.**

1. Neem de kaart.
2. Scheur de versie in uw taal eraf (dit kan langs de perforatierandjes).
3. Vul de volgende rubrieken in of vraag uw arts om dit te doen.:
  - Naam:
  - Geboortedatum:
  - Indicatie:
  - Dosis : .....mg tweemaal daags
  - Naam van de arts:
  - Telefoonnummer van de arts:
4. Vouw de kaart en draag deze altijd bij u.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ierland

**Fabrikant**

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italië

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Duitsland

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 67 85 800

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd.  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Eliquis 5 mg filmomhulde tabletten** apixaban

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Eliquis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Eliquis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Eliquis bevat de werkzame stof apixaban en behoort tot een groep geneesmiddelen die antistollingsmiddelen (anticoagulantia) worden genoemd. Dit geneesmiddel helpt om de vorming van bloedstolsels te voorkomen door Factor-Xa te blokkeren, dat een belangrijk onderdeel is van de bloedstolling.

Eliquis wordt bij volwassenen gebruikt:

- om de vorming van bloedstolsels te voorkomen in het hart van patiënten met een onregelmatige hartslag (atriumfibrilleren) en minstens één andere risicofactor. Bloedstolsels kunnen loskomen en meegevoerd worden naar de hersenen en zo leiden tot een beroerte. Ook kunnen de stolsels meegevoerd worden naar andere organen en de normale bloedtoevoer naar die organen blokkeren (ook wel systemische embolie genoemd). Een beroerte kan levensbedreigend zijn en vereist onmiddellijke medische hulp.
- om bloedstolsels in de aderen van uw benen (diepveneuze trombose) en de bloedvaten van uw longen (longembolie) te behandelen en om het opnieuw optreden van bloedstolsels in de bloedvaten van uw benen en/of longen te voorkomen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- **U bloedt hevig;**
- U heeft een **ziekte in een orgaan** die zorgt voor een stijging van het risico op ernstige bloedingen (zoals **een actieve of recente zweer** in uw maag of darmen, **recente hersenbloeding**);
- U heeft een **leverziekte** die leidt tot een verhoogd risico op bloedingen (hepatische coagulopathie);
- **U neemt geneesmiddelen in die de vorming van bloedstolsels voorkomen** (bijv. warfarine, rivaroxaban, dabigatran of heparine), behalve als u verandert van antistollingsbehandeling, als u

een veneuze of arteriële katheter heeft en heparine via deze lijn toegediend krijgt om de lijn open te houden, of als een buisje in uw bloedvat wordt ingebracht (katheterablatie) om een onregelmatige hartslag (aritmie) te behandelen.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u last heeft van één van de onderstaande punten:

- een **verhoogd risico op bloedingen**, zoals:
  - **bloedingstoornissen**, waaronder aandoeningen die leiden tot verminderde activiteit van de bloedplaatjes;
  - **zeer hoge bloeddruk**, die niet onder controle is door medische behandeling;
  - leeftijd hoger dan 75 jaar;
  - lichaamsgewicht van 60 kg of minder;
- een **ernstige nierziekte of als u dialyseert**;
- een **leverprobleem of leverproblemen in het verleden**;
  - Dit geneesmiddel zal voorzichtig worden gebruikt bij patiënten die tekenen van afwijkende werking van de lever vertonen.
- **u een kunsthartklep heeft**;
- uw arts heeft bepaald dat uw bloeddruk instabiel is of er een andere behandeling of chirurgische ingreep gepland staat om het bloedstolsel uit uw longen te verwijderen.

Wees bijzonder voorzichtig met het gebruik van Eliquis

- Als u weet dat u lijdt aan antifosfolipidesyndroom (een aandoening van het immuunsysteem dat een verhoogd risico van bloedstolsels veroorzaakt), vertel dit dan aan uw behandelend arts. Hij of zij zal besluiten of de behandeling wellicht moet worden aangepast.

Als u een operatie moet ondergaan of een andere ingreep die kan leiden tot een bloeding, kan uw arts u vragen om voor een korte tijd te stoppen met het nemen van dit geneesmiddel. Als u er niet zeker van bent of een ingreep kan leiden tot een bloeding, vraag het dan aan uw arts.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Eliquis nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen kunnen de effecten van Eliquis versterken en sommige kunnen deze verzwakken. Uw arts zal beslissen of u met Eliquis dient te worden behandeld wanneer u deze geneesmiddelen gebruikt en hoe nauwlettend u moet worden gecontroleerd.

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van Eliquis versterken en de kans op ongewenste bloedingen verhogen:

- sommige **geneesmiddelen tegen schimmelinfecties** (bijv. ketoconazol, enz.);
- sommige **antivirale geneesmiddelen tegen hiv / aids** (bijv. ritonavir);
- andere **geneesmiddelen die worden gebruikt om bloedstolling te verminderen** (bijv. enoxaparine, enz.);
- **ontstekingsremmende of pijnbestrijdende geneesmiddelen** (bijv. acetylsalicylzuur of naproxen). In het bijzonder als u ouder bent dan 75 jaar én acetylsalicylzuur neemt, heeft u misschien een verhoogd risico op bloedingen;
- **geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk of hartproblemen** (bijv. diltiazem);
- **middelen tegen depressie**, die **selectieve serotonineheropnameremmers** of **serotonine-noradrenalineheropnameremmers** worden genoemd.

De volgende geneesmiddelen kunnen het vermogen van Eliquis verminderen om de vorming van bloedstolsels te helpen voorkomen:

- **geneesmiddelen ter voorkoming van epilepsie of insulten** (bijv. fenytoïne, enz.);
- **sint-janskruid** (een kruidensupplement dat wordt gebruikt tegen depressie);
- **geneesmiddelen voor het behandelen van tuberculose of andere infecties** (bijv. rifampine).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker, of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend welk effect Eliquis heeft op zwangerschap en het ongeboren kind. Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of Eliquis overgaat in de moedermelk. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt terwijl u borstvoeding geeft. Hij of zij zal u dan adviseren om te stoppen met de borstvoeding of om op te houden/niet te beginnen met het innemen van dit geneesmiddel.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Eliquis heeft niet aangetoond dat het de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vermindert.

### **Eliquis bevat lactose (een soort suiker) en natrium**

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde soorten suiker niet goed verdraagt, neem dan contact op met hem/haar voor u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Dosis**

Slik de tablet door met wat water. Eliquis kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

Probeer de tabletten iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen voor het beste behandelresultaat.

Als u moeite heeft om de tablet in zijn geheel door te slikken, praat dan met uw arts over andere manieren om Eliquis in te nemen. De tablet mag worden fijngemaakt en direct voor inname opgelost worden in water, 5% glucose in water, appelsap of appelmoes.

### **Instructies voor het fijnmaken:**

- Maak de tabletten fijn met een vijzel en mortier.
- Breng alle poeder voorzichtig over in een geschikte beker en meng het poeder met een beetje, bijv. 30 ml (2 eetlepels), water of één van de andere vloeistoffen die hierboven genoemd zijn om een mengsel te maken.
- Slik het mengsel door.
- Reinig de vijzel en mortier die u heeft gebruikt voor het fijnmaken van de tablet en de beker met een beetje water of één van de andere vloeistoffen (bijv. 30 ml) en slik de spoeling door.

Indien nodig, kan uw dokter u de fijngemaakte Eliquis tabletten ook gemengd met 60 ml water of 5% glucose in water geven via een nasogastrische sonde.

### **Gebruik Eliquis zoals aanbevolen voor het volgende:**

Om de vorming van bloedstolsels te voorkomen in het hart van patiënten met een onregelmatige hartslag en minstens één andere risicofactor

De aanbevolen dosering is één tablet Eliquis **5 mg** tweemaal per dag.

De aanbevolen dosering is één tablet Eliquis **2,5 mg** tweemaal per dag, als:

- u een **ernstig verminderde nierfunctie** heeft;
- **u aan twee of meer van de volgende beschrijvingen voldoet:**
  - uw bloedtesten laten een slechte nierfunctie zien (waarde van serumcreatine is 1,5 mg/dl (133 micromol/l) of hoger);
  - u bent 80 jaar of ouder;
  - u weegt 60 kg of minder

De aanbevolen dosis is één tablet tweemaal daags, bijvoorbeeld één 's ochtends en één 's avonds. Uw arts zal bepalen hoe lang u behandeld moet worden.

Om bloedstolsels in de aderen van uw benen en bloedstolsels in de bloedvaten van uw longen te behandelen

De aanbevolen dosis is **twee tabletten** Eliquis **5 mg** tweemaal daags voor de eerste 7 dagen, bijvoorbeeld twee tabletten 's ochtends en twee 's avonds.

Na 7 dagen is de aanbevolen dosis **één tablet** Eliquis **5 mg** tweemaal daags, bijvoorbeeld één 's ochtends en één 's avonds.

Om het opnieuw optreden van bloedstolsels te voorkomen na het afronden van 6 maanden van behandeling

De aanbevolen dosis is één tablet Eliquis **2,5 mg** tweemaal daags, bijvoorbeeld één tablet 's ochtends en één 's avonds.

Uw arts zal bepalen hoe lang u behandeld moet worden.

**Uw arts kan uw antistollingsbehandeling als volgt aanpassen:**

- *Overstap van behandeling met Eliquis naar behandeling met antistollingsmiddelen*  
Stop met het innemen van Eliquis. Start met het innemen van de antistollingsmiddelen (bijv. heparine) op het moment dat u anders uw volgende tablet zou hebben ingenomen.

- *Overstap van behandeling met antistollingsmiddelen naar behandeling met Eliquis*  
Stop met het innemen van de antistollingsmiddelen. Start met de behandeling met Eliquis op het moment dat u de volgende dosis van het antistollingsmiddel zou innemen en ga dan normaal verder met de behandeling.

- *Overstap van behandeling met antistollingsmiddelen die vitamine K-antagonisten bevatten (bijv. warfarine) naar behandeling met Eliquis*  
Stop met het innemen van het middel dat een vitamine K-antagonist bevat. Uw arts moet bloedmetingen uitvoeren en zal u vertellen wanneer u kunt starten met het innemen van Eliquis.

- *Overstap van behandeling met Eliquis naar behandeling met antistollingsmiddelen die vitamine K-antagonisten bevatten (bijv. warfarine)*

Als u arts u vertelt dat u moet starten met het innemen van het geneesmiddel dat een vitamine K-antagonist bevat, ga dan minstens 2 dagen door met het innemen van Eliquis nadat u uw eerste dosis heeft ingenomen van het antistollingsmiddel dat een vitamine K-antagonist bevat. Uw arts moet bloedmetingen uitvoeren en zal u vertellen wanneer u kunt stoppen met het innemen van Eliquis.

***Patiënten die cardioversie ondergaan***

Als uw abnormale hartslag moet worden hersteld naar normaal met behulp van een procedure genaamd cardioversie, dient u dit geneesmiddel in te nemen op de tijdstippen die uw arts u heeft

verteld, om bloedstolsels in de bloedvaten in uw hersenen en andere bloedvaten in uw lichaam te voorkomen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

**Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u meer dan de voorgeschreven dosis Eliquis heeft ingenomen. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee, ook als er geen tabletten meer over zijn.

Als u meer Eliquis heeft ingenomen dan wordt aanbevolen, kunt u een verhoogde kans op bloedingen hebben. Als bloedingen optreden, kan een operatie, bloedtransfusie of andere behandelingen die anti-factor-Xa-activiteit kunnen omkeren nodig zijn.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Neem de dosis in zodra u eraan denkt en:
  - neem de volgende Eliquis-dosis op het gebruikelijke tijdstip in;
  - ga daarna door op de normale manier.

Praat met uw arts, apotheker of verpleegkundige **als u twijfelt wat u moet doen of als u meer dan één dosis heeft gemist**

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel zonder eerst met uw arts te praten. Het risico op het ontstaan van een bloedstolsel kan namelijk hoger zijn als u te vroeg stopt met de behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meest voorkomende bijwerking van dit geneesmiddel is het optreden van bloedingen. Deze bloedingen kunnen levensbedreigend zijn en onmiddellijke medische hulp vereisen.

De volgende bijwerkingen zijn bekend als u Eliquis neemt om de vorming van bloedstolsels te voorkomen in het hart van patiënten met een onregelmatige hartslag en minstens één andere risicofactor.

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers)**

- Bloedingen, waaronder:
  - in uw ogen;
  - in uw maag of darmen;
  - uit uw rectum;
  - bloed in de urine;
  - uit uw neus;
  - uit uw tandvlees;
  - blauwe plekken en zwelling;
- Bloedarmoede die vermoeidheid of bleekheid kan veroorzaken;
- Lage bloeddruk waardoor u zich flauw kunt voelen of een versnelde hartslag kunt krijgen;
- Misselijkheid (zich ziek voelen);
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een verhoogd gamma-glutamyltransferase (GGT).

#### **Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)**

- Bloeding:



- in uw hersenen of wervelkolom;
- in uw mond, of spuug als u hoest;
- in uw buik of uit uw vagina;
- helderrood bloed in uw ontlasting;
- bloedingen die optreden na uw operatie, waaronder kneuzingen en zwellingen, bloed of vocht dat lekt uit de operatiewond/snee (wondvocht) of de injectieplaats;
- van een aambeij;
- testen die bloed in de ontlasting of urine aantonen;
- Verlaagd aantal bloedplaatjes in uw bloed (kan de stolling beïnvloeden);
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een abnormale leverfunctie;
  - een verhoogde concentratie van sommige leverenzymen;
  - een verhoogde concentratie bilirubine, een afbraakproduct van rode bloedcellen wat gele verkleuring van de huid en de ogen kan veroorzaken.
- Huiduitslag;
- Jeuk;
- Haaruitval;
- Allergische reacties (overgevoeligheid) die kunnen leiden tot zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong en/of keel en moeite met ademen. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u last krijgt van één van de volgende symptomen.

**Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 gebruikers)**

- Bloeding:
  - in uw longen of keel;
  - in de ruimte achter uw buikholt;
  - in een spier.

**Zeër zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10.000 gebruikers)**

- Huiduitslag waarbij blaasjes kunnen ontstaan en die eruit ziet als kleine “schietschijven” (donkere vlekken in het midden omgeven door een bleker gebied, met een donkere ring rond de rand) (*erythema multiforme*).

De volgende bijwerkingen zijn bekend als u Eliquis gebruikt om optreden of het opnieuw optreden van bloedstolsels in de aderen van uw benen en bloedstolsels in de aderen van uw longen te behandelen of te voorkomen.

**Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers)**

- Bloedingen, waaronder:
  - uit uw neus;
  - uit uw tandvlees;
  - bloed in de urine;
  - blauwe plekken en zwelling;
  - in uw maag, darmen en van uw rectum;
  - in uw mond;
  - uit de vagina;
- Bloedarmoede die vermoeidheid of bleekheid kan veroorzaken;
- Verlaagd aantal bloedplaatjes in uw bloed (kan de stolling beïnvloeden);
- Misselijkheid (zich ziek voelen);
- Huiduitslag;
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een verhoogde gammaglutamyltransferase (GGT) or alanineaminotransferase (ALAT).

**Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)**

- Lage bloeddruk waardoor u zich flauw kunt voelen of een versnelde hartslag kunt krijgen;
- Bloeding:
  - in uw ogen;
  - in uw mond, of spuug als u hoest;
  - helderrood bloed in uw ontlasting;
  - testen die bloed in de ontlasting of urine aantonen;
  - bloeding die optreedt na een operatie, waaronder kneuzingen en zwellingen, bloed of vocht dat lekt uit de operatiewond/snee (wondvocht) of de injectieplaats;
  - van een aambeij;
  - in een spier;
- Jeuk;
- Haaruitval;
- Allergische reacties (overgevoeligheid) die kunnen leiden tot zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong en/of keel en moeite met ademen. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u last krijgt van één van de volgende symptomen;
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een abnormale leverfunctie;
  - een verhoogde concentratie van sommige leverenzymen;
  - een verhoogde concentratie bilirubine, een afbraakproduct van rode bloedcellen wat gele verkleuring van de huid en de ogen kan veroorzaken.

**Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 gebruikers)**

Bloeding:

- in uw hersenen of wervelkolom;
- in uw longen.

**Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**

- Bloeding:
  - in uw buik of in de ruimte achter uw buikholte.
- Huiduitslag waarbij blaasjes kunnen ontstaan en die eruit ziet als kleine “schietschijven” (donkere vlekken in het midden omgeven door een bleker gebied, met een donkere ring rond de rand) (*erythema multiforme*).

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is apixaban. Elke tablet bevat 5 mg apixaban.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: **lactose** (zie rubriek 2 "Eliquis bevat lactose (een soort suiker) en natrium"), microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose (zie rubriek 2 "Eliquis bevat lactose (een soort suiker) en natrium"), natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat (E470b);
  - Filmomhulling: **lactosemonohydraat** (zie rubriek 2 "Eliquis bevat lactose (een soort suiker) en natrium"), hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171), triacetine, ijzeroxide rood (E172).

### Hoe ziet Eliquis eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten zijn roze, ovaal (9.73 mm x 5.16 mm) en voorzien van '894' aan de ene zijde en '5' aan de andere zijde.

- De tabletten zijn verpakt in blisters in doosjes van 14, 20, 28, 56, 60, 168 en 200 filmomhulde tabletten.
- Doordrukstrips in met eenheidsdoses in doosjes van 100x1 filmomhulde tabletten voor aflevering in ziekenhuizen zijn ook beschikbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Patiëntenwaarschuwingskaart: hoe om te gaan met de informatie

In de verpakking van Eliquis vindt u samen met de bijsluiters een waarschuwingskaart. Uw arts kan u ook een soortgelijke kaart geven.

Deze waarschuwingskaart bevat nuttige informatie voor u en kan artsen er op wijzen dat u Eliquis gebruikt. **U moet deze kaart altijd bij u dragen.**

1. Neem de kaart.
2. Scheur de versie in uw taal eraf (dit kan langs de perforatierandjes).
3. Vul de volgende rubrieken in of vraag uw arts om dit te doen.:
  - Naam:
  - Geboortedatum:
  - Indicatie:
  - Dosis : .....mg tweemaal daags
  - Naam van de arts:
  - Telefoonnummer van de arts:
4. Vouw de kaart en draag deze altijd bij u.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ierland

### Fabrikant

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italië

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Duitsland

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd.  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 67 85 800

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 21 207 28 00

**Ireland**

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmaceutske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>.

**BIJLAGE IV**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
VOORWAARDEN  
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor apixaban, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Erythema multiforme (EM): uit de initiële beoordeling door EMA en PRAC in februari 2020 kwamen vier waarschijnlijk gerelateerde gevallen waar geen andere factoren op van invloed waren, waaronder een geval gevonden in de literatuur (Shinya et al). Van deze gevallen waren er drie met een positieve de-challenge. Op grond van deze beoordeling is een cumulatieve review van alle bronnen aangevraagd voor de huidige PSUR.

De cumulatieve review die de vergunninghouder voor het in de handel brengen in de huidige PSUR is verstrekt, bevat drie gevallen waarvoor een causaal verband met apixaban waarschijnlijk is, aangezien bij alle drie de gevallen een (partial-event resolving) positieve de-challenge voor apixaban werd gemeld. In deze drie gevallen is de diagnose bevestigd door een dermatoloog of een onderzoek. EM trad op binnen 4, 8 en 10 dagen na het begin van behandeling met apixaban en in één geval was een mediatie-geïnduceerde lymfocyten-stimulatietest (drug-induced lymphocyte stimulation test, DLST) positief voor apixaban die de associatie verder ondersteunde.

Een van deze gevallen maakte ook deel uit van de initiële beoordeling (d.w.z. de literatuur-vermelding door Shinya et al).

Daarom moet de vergunninghouder voor het in de handel brengen de productinformatie bijwerken met de nieuwe bijwerking “erythema multiforme”. Op basis van één geval van erythema multiforme op de 11.000 proefpersonen behandeld voor NVAF in klinische studies dient de frequentie ‘zeer zelden’ voor deze bijwerking gebruikt te worden. Er zijn geen gevallen van erythema multiforme gemeld voor de andere twee indicaties (VTEt en VTEp) in de klinische studies en de frequentie zou daarom ‘niet bekend’ moeten zijn.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor apixaban is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat apixaban bevat ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.