

**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 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 (6 mm diameter) met de inscriptie 893 aan de ene zijde en 2½ aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Volwassenen

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).

Pediatrische patiënten

Behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot  $< 18$  jaar.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dosering

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

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) bij volwassenen*

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).

*Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten*

Behandeling met apixaban van pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar moet worden gestart na ten minste 5 dagen initiële parenterale antistollingstherapie (zie rubriek 5.1).

Behandeling met apixaban bij pediatrische patiënten is gebaseerd op dosering naar gewicht. De aanbevolen dosis apixaban bij pediatrische patiënten met een gewicht van  $\geq$  35 kg wordt weergegeven in tabel 2.

**Tabel 2: De dosisaanbeveling voor behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten met een gewicht van  $\geq 35$  kg**

	Dag 1-7		Dag 8 en daarna	
Lichaamsge- wicht (kg)	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosering	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosering
$\geq 35$	10 mg tweemaal daags	20 mg	5 mg tweemaal daags	10 mg

Raadpleeg de samenvatting van productkenmerken voor Eliquis-granulaat in capsules die moeten worden geopend, en omhul Eliquis-granulaat in sachets voor pediatrische patiënten met een gewicht van  $< 35$  kg.

Op basis van VTE-behandelrichtlijnen voor pediatrische patiënten dient de duur van de totale behandeling per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel en het risico op bloedingen (zie rubriek 4.4).

#### Gemiste dosis bij volwassenen en pediatrische patiënten

Een gemiste ochtenddosis moet direct worden ingenomen zodra dit wordt opgemerkt, en kan tegelijk met de avonddosis worden ingenomen. Een gemiste avonddosis mag alleen nog dezelfde avond worden ingenomen. Een patiënt mag niet de volgende ochtend twee doses innemen. De volgende dag moet de patiënt doorgaan met het innemen van de gebruikelijke dosis tweemaal daags, zoals aanbevolen.

#### 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

##### Volwassen patiënten

Bij volwassen 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 (zie boven, de subparagraaf over dosisverlaging). In de afwezigheid van andere criteria voor dosisreductie (leeftijd, lichaamsgewicht) is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Bij volwassen 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).

#### *Pediatrische patiënten*

Op basis van gegevens bij volwassenen en beperkte gegevens bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.2) is geen dosisaanpassing nodig bij pediatrische patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Apixaban wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

#### Leverfunctiestoornis

Eliquis is gecontra-indiceerd bij volwassen 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 4.4 en 5.2).

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

Patiënten met verhoogde leverenzymen (alanineaminotransferase (ALAT)/aspartaataminotransferase (ASAT)  $> 2 \times$  ULN) of totaal bilirubine  $\geq 1,5 \times$  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.

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie.

#### Lichaamsgewicht

VTEp en VTet - Er is geen dosisaanpassing nodig bij volwassenen (zie rubriek 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).

De toediening van apixaban bij pediatriche patiënten is gebaseerd op een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht (zie 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 volwassen 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 pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld voor andere indicaties dan de behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van herhaalde VTE. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor neonaten of voor andere indicaties (zie ook rubriek 5.1). Daarom wordt Eliquis niet aanbevolen voor gebruik bij neonaten en pediatriche patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar voor andere indicaties dan de behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE.

De veiligheid en werkzaamheid van Eliquis bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld voor de indicatie van preventie van trombo-embolie. De momenteel beschikbare gegevens over de preventie van trombo-embolie worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### Wijze van toediening bij volwassenen en pediatriche patiënten

##### 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).

Fijn-gemaakte 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 etexilaat, 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).

Voor volwassenen is een specifiek omkeermiddel (andexanet alfa) beschikbaar dat het farmacodynamisch effect van apixaban remt. De veiligheid en werkzaamheid hiervan zijn echter niet vastgesteld bij pediatrische patiënten (raadpleeg de samenvatting van productkenmerken van andexanet alfa). Transfusie met vers bevroren plasma, toediening van protrombinecomplexconcentraten (PCC's) of recombinantfactor VIIa kan worden overwogen. Er is op dit moment echter geen klinische ervaring met het gebruik van 4-factor-PCC-producten om bloedingen terug te draaien bij pediatrische en volwassen patiënten die apixaban hebben gekregen.

#### 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).

Voorzichtigheid 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 klinische studie met volwassen 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.

Bij studie CV185325 zijn er geen klinisch belangrijke bloedingen gemeld voor de 12 pediatrie patiënten die dagelijks gelijktijdig werden behandeld met apixaban en  $\leq 165$  mg acetylsalicylzuur.

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

Er is zeer beperkte ervaring met het gebruik van trombolitica 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.

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrie patiënten met een prothetische hartklep; daarom wordt het gebruik van apixaban niet aanbevolen.

#### 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.

## 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 blaasdisfunctie). 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.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de timing van de plaatsing of verwijdering van een neuraxiale katheter bij pediatrische patiënten terwijl ze apixaban gebruiken. Staak in dergelijke gevallen apixaban en overweeg een kortwerkend parenteraal antistollingsmiddel.

#### Hemodynamische instabiele PE-patiënten of patiënten die trombolyse 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 trombolyse of pulmonale embolectomie ondergaan, omdat de veiligheid en werkzaamheid van apixaban niet zijn vastgesteld in deze klinische situaties.

#### Patiënten met actieve kanker

Patiënten met actieve kanker kunnen een hoog risico lopen op zowel veneuze trombo-embolie als bloedingen. Wanneer apixaban wordt overwogen voor behandeling van DVT of PE bij kankerpatiënten, dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt van de voordelen en de risico's (zie ook rubriek 4.3).

#### Patiënten met een nierfunctiestoornis

##### *Volwassen patiënten*

Beperkte klinische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) tonen 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).

##### *Pediatrische patiënten*

Pediatrische patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn niet onderzocht en mogen daarom geen apixaban krijgen (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

Bij volwassenen kan een laag lichaamsgewicht ( $< 60$  kg) 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  $>2 \times$  ULN of totaal bilirubine  $\geq 1,5 \times$  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.

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrie patiënten met leverinsufficiëntie.

### 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).

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor pediatrie patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-gp krijgen (zie rubriek 4.5).

### 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 knieprothesisoperatie, 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.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor pediatrie patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling met sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp krijgen (zie rubriek 4.5).

### Heupfractuuroperatie

De werkzaamheid en veiligheid van apixaban is niet onderzocht in klinische studies bij patiënten die een heupfractuuroperatie ondergaan. 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

Elquis bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel 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, claritromycine, 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 matig sterke 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. Claritromycine (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 stollingstesten. 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 sulfipyrazon) of trombolitica. Aangezien dergelijke middelen het bloedingsrisico verhogen, wordt gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met apixaban niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Bij studie CV185325 zijn er geen klinisch belangrijke bloedingen gemeld voor de 12 pediatrische patiënten die dagelijks gelijktijdig werden behandeld met apixaban en  $\leq 165$  mg acetylsalicylzuur.

### 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 µM. 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-gp-substraat, 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).

#### Pediatrische patiënten

Er is bij pediatrische patiënten geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De bovengenoemde interactiegegevens zijn verkregen bij volwassenen, en voor pediatrische patiënten moet rekening worden gehouden met de waarschuwingen in rubriek 4.4.

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

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van apixaban bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft de voorkeur het gebruik van apixaban te vermijden tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of apixaban of metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat apixaban in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of met borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met apixaban moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### 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 een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van apixaban bij volwassenen is onderzocht in 7 klinische fase III studies bij meer dan 21.000 patiënten; meer dan 5.000 patiënten in VTEp-studies, meer dan 11.000 patiënten in nvAF-studies en meer dan 4.000 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 3 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 3 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) bij volwassenen voor respectievelijk VTEp, nvAF en VTET en bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot  $< 18$  jaar oud voor VTET en preventie van herhaalde VTE.

De frequenties van bijwerkingen die in tabel 3 voor pediatrische patiënten worden gemeld, zijn afgeleid van studie CV185325, waarin ze apixaban kregen voor de behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE.

**Tabel 3: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangingsoperatie 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) bij volwassen patiënten</b>	<b>Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar</b>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>				
Anemie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Trombocytopenie	Soms	Soms	Vaak	Vaak
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
Overgevoeligheid, allergisch oedeem en anafylaxie	Zelden	Soms	Soms	Vaak <sup>‡</sup>
Pruritus	Soms	Soms	Soms*	Vaak
Angio-oedeem	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Bloeding van de hersenen <sup>†</sup>	Niet bekend	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Oogaandoeningen</i>				
Ooghemorragie (waaronder conjunctivale hemorragie)	Zelden	Vaak	Soms	Niet bekend
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
Bloeding, hematoom	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Hypotensie (waaronder hypotensie a.g.v. een verrichting)	Soms	Vaak	Soms	Vaak
Intra-abdominale bloeding	Niet bekend	Soms	Niet bekend	Niet bekend
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
Epistaxis	Soms	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hemoptysis	Zelden	Soms	Soms	Niet bekend
Bloeding in het ademhalingsstelsel	Niet bekend	Zelden	Zelden	Niet bekend
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>				
Nausea	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale bloeding	Soms	Vaak	Vaak	Niet bekend
Hemorroïdale bloeding	Niet bekend	Soms	Soms	Niet bekend
Mondbloeding	Niet bekend	Soms	Vaak	Niet bekend
Bloederige feces	Soms	Soms	Soms	Vaak
Rectale bloeding, bloedend tandvlees	Zelden	Vaak	Vaak	Vaak
Retroperitoneale bloeding	Niet bekend	Zelden	Niet bekend	Niet bekend



<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangingsoperatie 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) bij volwassen patiënten</b>	<b>Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar</b>
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
Afwijkende leverfunctietest, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd bloedalkalinefosfatase, verhoogd bilirubine in bloed	Soms	Soms	Soms	Vaak
Verhoogd gammaglutamyltransferase	Soms	Vaak	Vaak	Niet bekend
Verhoogd alanineaminotransferase	Soms	Soms	Vaak	Vaak
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
Huiduitslag	Niet bekend	Soms	Vaak	Vaak
Alopecia	Zelden	Soms	Soms	Vaak
Erythema multiforme	Niet bekend	Zeer zelden	Niet bekend	Niet bekend
Cutane vasculitis	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
Spierbloeding	Zelden	Zelden	Soms	Niet bekend
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
Hematurie	Soms	Vaak	Vaak	Vaak
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
Abnormale vaginale bloedingen, urogenitale bloeding	Soms	Soms	Vaak	Zeer vaak <sup>§</sup>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
Bloeding op de toedieningsplaats	Niet bekend	Soms	Soms	Niet bekend
<i>Onderzoeken</i>				
Occult bloed positief	Niet bekend	Soms	Soms	Niet bekend

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangingsoperatie 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) bij volwassen patiënten</b>	<b>Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar</b>
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>				
Kneuzing	Vaak	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	Vaak
Traumatische hemorragie	Niet bekend	Soms	Soms	Niet bekend

\* Er waren geen gevallen van generaliseerde pruritus in CV185057 (langetermijnpreventie van VTE).

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

‡ Waaronder anafylactische reactie, geneesmiddelenovergevoeligheid en overgevoeligheid.

§ Waaronder zware menstruele bloeding, intermenstruele bloeding en vaginale bloeding.

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).

### Pediatrische patiënten

De veiligheid van apixaban is onderzocht in 1 klinisch fase I- en 3 klinische fase II/III-onderzoeken bij 970 patiënten. Hiervan kregen 568 patiënten één of meer doses apixaban met een gemiddelde totale blootstelling van respectievelijk 1, 24, 331 en 80 dagen (zie rubriek 5.1). De patiënten kregen een aan lichaamsgewicht aangepaste dosis van een bij de leeftijd passende vorm van apixaban.

Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van apixaban bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot < 18 jaar vergelijkbaar met dat bij volwassenen, en het was algemeen consistent tussen verschillende pediatrische leeftijdsgroepen.

De vaakst gemelde bijwerkingen bij pediatrische patiënten waren epistaxis en abnormale vaginale bloeding (zie tabel 3 voor het bijwerkingenprofiel en frequenties per indicatie).

Bij pediatrische patiënten werden epistaxis (zeer vaak), abnormale vaginale bloeding (zeer vaak), overgevoeligheid en anafylaxie (vaak), pruritus (vaak), hypotensie (vaak), bloederige feces (vaak), verhoogd aspartaataminotransferase (vaak), alopecia (vaak) en postprocedurele bloeding (vaak) vaker gemeld dan bij volwassenen die werden behandeld met apixaban, maar de frequentie bevond zich in dezelfde categorie als bij de pediatrische patiënten in de standaardzorg-arm; de enige uitzondering was abnormale vaginale bloeding, die in de standaardzorg-arm werd gemeld als vaak voorkomend. In alle

gevallen behalve één werden hepatische transaminaseverhogingen gemeld bij pediatrische patiënten die gelijktijdig chemotherapie kregen voor een onderliggende maligniteit.

#### 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 (zie rubriek 4.4).

Bij gecontroleerde klinische studies had oraal toegediende apixaban bij gezonde volwassen 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 volwassen proefpersonen 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.

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

Voor situaties waarvoor omkering van de antistolling nodig is vanwege levensbedreigende of ongecontroleerde bloedingen, is een omkeermiddel voor factor-Xa-remmers (andexanet alfa) beschikbaar voor volwassenen (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 proefpersonen. 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.

Voor pediatrische patiënten is geen specifiek omkeermiddel (andexanet alfa) vastgesteld dat het farmacodynamisch effect van apixaban remt (raadpleeg de samenvatting van productkenmerken van andexanet alfa). Transfusie met vers bevroren plasma of toediening van PCC's of recombinantfactor VIIa kan ook worden overwogen.

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

## 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). Bij volwassenen zijn de veranderingen die bij deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis worden waargenomen, 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-Factor Xa-activiteit zoals duidelijk blijkt uit afname van de factor Xa-enzymactiviteit bij meerdere commerciële anti-Factor Xa tests, hoewel de resultaten verschilden per test. Gegevens van klinische studies bij volwassenen zijn alleen beschikbaar voor het Rotachrom<sup>®</sup> Heparine chromogeen-assay. De anti-Factor Xa-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-Factor Xa-activiteit is ongeveer lineair over een breed dosisbereik van apixaban. Resultaten van studies naar apixaban bij pediatrie patiënten geven aan dat het lineaire verband tussen apixabanconcentratie en AXA consistent is met het eerder gedocumenteerde verband bij volwassenen. Dit ondersteunt het gedocumenteerde werkingsmechanisme van apixaban als selectieve FXa-remmer.

Tabel 4 hieronder laat de voorspelde steady-state blootstelling en anti-factor-Xa-activiteit zien voor iedere indicatie voor volwassenen. Bij patiënten die apixaban gebruiken voor de preventie van VTE na een heup- of knie vervangingsoperatie, 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 4: Voorspelde steady-state blootstelling en anti-factor 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-factor Xa-activiteit, max (IE/ml)</b>	<b>Apix. anti-factor 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.

#### Pediatrische patiënten

Studies naar apixaban bij pediatrische patiënten maakten gebruik van het STA<sup>®</sup> Liquid anti-Xa-apixaban-assay. Resultaten van deze studies geven aan dat het lineaire verband tussen apixabanconcentratie en anti-factor-Xa-activiteit (AXA) consistent is met het eerder gedocumenteerde verband bij volwassenen. Dit ondersteunt het gedocumenteerde werkingsmechanisme van apixaban als selectieve FXa-remmer.

In de gewichtscategorieën 9 tot  $\geq 35$  kg in studie CV185155 lag het geometrisch gemiddelde (%CV) AXA<sub>min</sub> en AXA<sub>max</sub> tussen 27,1 (22,2) ng/ml en 71,9 (17,3) ng/ml, wat overeenkomt met het geometrisch gemiddelde (%CV) C<sub>minss</sub> en C<sub>maxss</sub> van 30,3 (22) ng/ml en 80,8 (16,8) ng/ml. De bereikte blootstellingen bij deze AXA-bereiken bij gebruik van het pediatrische doseringsregime waren vergelijkbaar met die bij volwassenen die tweemaal daags een dosis apixaban van 2,5 mg kregen.

In de gewichtscategorieën 6 tot  $\geq 35$  kg in studie CV185362 lag het geometrisch gemiddelde (%CV) AXA<sub>min</sub> en AXA<sub>max</sub> tussen 67,1 (30,2) ng/ml en 213 (41,7) ng/ml, wat overeenkomt met het geometrisch gemiddelde (%CV) C<sub>minss</sub> en C<sub>maxss</sub> van 71,3 (61,3) ng/ml en 230 (39,5) ng/ml. De bereikte blootstellingen bij deze AXA-bereiken bij gebruik van het pediatrische doseringsregime waren vergelijkbaar met die bij volwassenen die tweemaal daags een dosis apixaban van 5 mg kregen.

In de gewichtscategorieën 6 tot  $\geq 35$  kg in studie CV185325 lag het geometrisch gemiddelde (%CV) AXA<sub>min</sub> en AXA<sub>max</sub> tussen 47,1 (57,2) ng/ml en 146 (40,2) ng/ml, wat overeenkomt met het geometrisch gemiddelde (%CV) C<sub>minss</sub> en C<sub>maxss</sub> van 50 (54,5) ng/ml en 144 (36,9) ng/ml. De bereikte blootstellingen bij deze AXA-bereiken bij gebruik van het pediatrische doseringsregime waren vergelijkbaar met die bij volwassenen die tweemaal daags een dosis apixaban van 5 mg kregen.

De voorspelde steady-state blootstelling en anti-factor-Xa-activiteit voor de pediatrische studies suggereert dat de steady-state piek-dalfluctuatie in apixabanconcentraties en AXA-niveaus ongeveer het 3-voudige (min, max: 2,65-3,22) waren in de algemene populatie.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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 knievervangingsoperatie 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 knievervangingsoperatie 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 enoxoparine bij zowel electieve heup- als knievervangingschirurgie (zie tabel 5), 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 5: Werkzaamheidsresultaten van toonaangevende fase-III-studies**

Studie	ADVANCE-3 (heup)			ADVANCE-2 (knie)		
Onderzoeks-behandeling Dosering Duur van de behandeling	Apixaban 2,5 mg po tweemaal daags 35 ± 3 d	Enoxa-parine 40 mg sc eenmaal daags 35 ± 3 d	p-waarde	Apixaban 2,5 mg po tweemaal daags 12 ± 2 d	Enoxa-parine 40 mg sc eenmaal daags 12 ± 2 d	p-waarde
Totale VTE/overlijden (alle oorzaken)						
Aantal voorvallen/proef- personen Frequentie van voorvallen	27/1949 1,39%	74/1.917 3,86%	<0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Relatief risico 95%-BI	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		

Studie	ADVANCE-3 (heup)			ADVANCE-2 (knie)		
Ernstige VTE						
Aantal voorvallen/proefpersonen Frequentie van voorvallen	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	0,0107	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	0,0373
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 6). Alle bloedingscriteria betroffen bloedingen op de operatieplaats.

**Tabel 6: 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 behandelenden	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 enoxaparinarm 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 volwassen 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 volwassen 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 7), vergeleken met warfarine.

**Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met atriumfibrilleren in de ARISTOTLE-studie**

	<b>apixaban N = 9.120 n (%/jr)</b>	<b>warfarine N = 9.081 n (%/jr)</b>	<b>hazard ratio (95%-BI)</b>	<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 8). 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 8: Secundaire eindpunten voor patiënten met atriumfibrilleren in de ARISTOTLE-studie**

	<b>Apixaban</b> <b>N = 9.088</b> <b>n (%/jaar)</b>	<b>warfarine</b> <b>N = 9.052</b> <b>n (%/jaar)</b>	<b>hazard ratio</b> <b>(95%-BI)</b>	<b>p-waarde</b>
Uitkomsten bloedingen				
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 <sup>†</sup>	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
Andere eindpunten				
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).

<sup>†</sup> 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 volwassen 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 9) vergeleken met acetylsalicylzuur.

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

	<b>Apixaban N = 2.807 n (%/jaar)</b>	<b>acetylsalicyl- zuur N = 2.791 n (%/jaar)</b>	<b>hazard ratio (95%-BI)</b>	<b>p-waar- de</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 10).

**Tabel 10: Bloedingen bij patiënten met atriumfibrilleren in de AVERROES-studie**

	<b>Apixaban N = 2.798 n (%/jaar)</b>	<b>acetylsalicyl- zuur N = 2.780 n (%/jaar)</b>	<b>hazard ratio (95%-BI)</b>	<b>p-waar- de</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 4.614 volwassen 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; 4,2% 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 geclassificeerd 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 1.500 volwassen 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 voor volwassenen (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 volwassen 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  $\text{INR} \geq 2$ ) 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 11).

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

	<b>Apixaban</b> <b>N = 2.609</b> <b>n (%)</b>	<b>Enoxaparine/warfarine</b> <b>N = 2.635</b> <b>n (%)</b>	<b>Relatief risico</b> <b>(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, eerst 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 12).

**Tabel 12: Bloedingsresultaten in de AMPLIFY studie**

	<b>Apixaban</b> <b>N = 2.676</b> <b>n (%)</b>	<b>Enoxaparine/warfarine</b> <b>N = 2.689</b> <b>n (%)</b>	<b>Relatief risico</b> <b>(95%-BI)</b>
Ernstig	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Ernstig + KRN E	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 volwassen 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 13).

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

	<b>Apixaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Placebo</b>	<b>Relatief risico (95%-BI)</b>	
	<b>2,5 mg (N = 840)</b>	<b>5,0 mg (N = 813)</b>	<b>(N = 829)</b>	<b>Apix 2,5 mg vs. placebo</b>	<b>Apix 5,0 mg vs. placebo</b>
	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 14).

**Tabel 14: 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 + CRN M	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

##### Behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot < 18 jaar

Studie CV185325 was een gerandomiseerde, open-label, multicenter studie met actieve controlegroep naar apixaban voor de behandeling van VTE bij pediatrische patiënten. Deze beschrijvende studie van werkzaamheid en veiligheid omvatte 217 pediatrische patiënten die een antistollingsbehandeling nodig hadden voor VTE en preventie van herhaalde VTE; 137 patiënten in leeftijdsgroep 1 (12 tot < 18 jaar), 44 patiënten in leeftijdsgroep 2 (2 tot < 12 jaar), 32 patiënten in leeftijdsgroep 3 (28 dagen tot < 2 jaar) en 4 patiënten in leeftijdsgroep 4 (geboorte tot < 28 dagen). De index-VTE werd bevestigd via beeldvorming en werd onafhankelijk vastgesteld. Voorafgaand aan de randomisatie werden patiënten behandeld met antistolling volgens de standaardzorg gedurende maximaal 14 dagen (gemiddelde (SD) behandelduur met antistolling volgens de standaardzorg voorafgaand aan de start van het studiegeneesmiddel was 4,8 (2,5) dagen, en 92,3% van de patiënten werd gestart bij ≤ 7 dagen). Patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar een voor de leeftijd geschikte formulering van apixaban (doses aangepast aan gewicht, equivalent met een oplaaddosis van tweemaal daags 10 mg gedurende 7 dagen, gevolgd door tweemaal daags 5 mg bij volwassenen) of standaardzorg. Bij patiënten van 2 tot < 18 jaar bestond de standaardzorg uit heparine met laag moleculair gewicht (LMWH), ongefractioneerde heparine (UFH) of vitamine K-antagonisten (VKA). Bij patiënten van 28 dagen tot < 2 jaar werd de standaardzorg beperkt tot heparine (UFH of LMWH). De hoofdbehandelfase duurde 42 tot 84 dagen bij patiënten van < 2 jaar en 84 dagen bij patiënten van > 2 jaar. Patiënten van 28 dagen tot < 18 jaar die werden gerandomiseerd naar apixaban, hadden de optie om de behandeling met apixaban nog 6 tot 12 weken langer voort te zetten in de uitbreidingsfase.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een samenstelling van alle door beeldvorming bevestigde en vastgestelde symptomatische en asymptomatische herhaalde VTE en VTE-gerelateerd overlijden. In beide behandelgroepen overleed geen enkele patiënt door VTE. In totaal hadden 4 (2,8%) patiënten in de apixabangroep en 2 (2,8%) patiënten in de standaardzorggroep ten minste 1 vastgesteld symptomatisch of asymptomatisch herhaald VTE-voorval.

De mediane blootstellingsduur in de 143 behandelde patiënten in de apixaban-arm was 84,0 dagen. Bij 67 (46,9%) patiënten was de blootstelling langer dan 84 dagen. Het primaire veiligheidseindpunt, een samenstelling van ernstige en CRNM-bloedingen, werd gezien bij 2 (1,4%) patiënten die apixaban kregen vs. 1 (1,4%) patiënt met standaardzorg, met een RR van 0,99 (95%-BI 0,1; 10,8). Dit betrof in alle gevallen een CRNM-bloeding. Bij 51 (35,7%) patiënten die apixaban kregen en bij 21 (29,6%) patiënten met standaardzorg werd een lichte bloeding gemeld met een RR van 1,19 (95%-BI 0,8; 1,8).

Ernstige bloeding werd gedefinieerd als een bloeding die voldoet aan één of meer van de volgende criteria: een (i) fatale bloeding; (ii) klinisch zichtbare bloeding die gepaard gaat met een daling van Hgb van ten minste 20 g/l (2 g/dl) in een periode van 24 uur; (iii) bloeding die retroperitoneaal, pulmonaal, of intracraniaal is of waarbij anderszins het centraal zenuwstelsel betrokken is; en (iv) bloeding waarvoor een chirurgische interventie in een operatiekamer nodig is (inclusief interventieradiologie).

CRNM-bloeding werd gedefinieerd als een bloeding die voldoet aan één of beide van de volgende criteria: (i) zichtbare bloeding waarvoor een bloedproduct wordt toegediend en die niet direct is toe te schrijven aan de onderliggende medische aandoening van de proefpersoon en een (ii) bloeding waarvoor een medische of chirurgische interventie nodig is om hemostase te herstellen, anders dan in een operatiekamer.

Lichte bloeding werd gedefinieerd als een zichtbare bloeding of macroscopisch bewijs voor een bloeding die niet voldoet aan de bovenstaande criteria voor ernstige bloeding of klinisch relevante, niet-ernstige bloeding. Menstruatiebloeding werd geklassificeerd als een lichte bloeding en niet als een klinisch relevante, niet-ernstige bloeding.

Bij 53 patiënten die doorgingen naar de uitbreidingsfase en die met apixaban werden behandeld, werd geen voorval van symptomatische en asymptomatische herhaalde VTE of VTE-gerelateerd overlijden gemeld. Bij geen enkele patiënt in de uitbreidingsfase werd een vastgesteld voorval van ernstige bloeding of CRNM-bloeding gemeld. Acht (8/53; 15,1%) patiënten in de uitbreidingsfase hadden voorvallen van lichte bloeding.

In de apixabangroep overleden 3 patiënten en in de standaardzorggroep overleed 1 patiënt, en al deze sterfgevallen werden door de onderzoeker beoordeeld als niet behandelingsgerelateerd. Geen enkel van deze sterfgevallen was te wijten aan een VTE-voorval of bloeding volgens de vaststelling zoals uitgevoerd door de onafhankelijke beoordelingscommissie van voorvallen.

De veiligheidsdatabase voor apixaban bij pediatrie patiënten is gebaseerd op studie CV185325 voor de behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE, aangevuld met de PREVAPIX-ALL-studie en de SAXOPHONE-studie naar primaire profylaxe van VTE, en de studie CV185118 met eenmalige dosis. Deze omvat 970 pediatrie patiënten, van wie er 568 apixaban kregen.

Er is geen toelating van een pediatrie indicatie voor de primaire profylaxe van VTE.

#### Preventie van VTE bij pediatrie patiënten met acute lymfoblastische leukemie of lymfoblastisch lymfoom (ALL, LL)

In de PREVAPIX-ALL-studie werd een totaal van 512 patiënten in de leeftijd van  $\geq 1$  tot  $< 18$  met nieuw gediagnosticeerde ALL of LL die inductiechemotherapie ondergaan met asparaginase via een centraal veneuze verblijfskatheter, in een verhouding 1:1 gerandomiseerd naar open-label tromboseprofylaxe met apixaban of de zorgstandaard (zonder systemische antistollingsbehandeling). Apixaban werd toegediend overeenkomstig een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht, ontworpen om tot een blootstelling te komen die vergelijkbaar is met een blootstelling bij volwassenen die tweemaal daags 2,5 mg kregen (zie tabel 15). Apixaban werd verstrekt als een tablet van 2,5 mg, een tablet van 0,5 mg of een orale oplossing van 0,4 mg/ml. De mediane blootstellingsduur in de apixaban-arm was 25 dagen.



**Tabel 15: dosering van apixaban in de PREVAPIX-ALL-studie**

Gewichtsbereik	Doseringsschema
6 tot < 10,5 kg	0,5 mg tweemaal daags
10,5 tot < 18 kg	1 mg tweemaal daags
18 tot < 25 kg	1,5 mg tweemaal daags
25 tot < 35 kg	2 mg tweemaal daags
≥ 35 kg	2,5 mg tweemaal daags

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een samenstelling van vastgestelde symptomatische en asymptomatische niet-fatale diepveneuze trombose, pulmonaire embolie, cerebrale veneuze sinustrombose en aan veneuze trombo-embolie gerelateerd overlijden. De incidentie van het primaire werkzaamheidseindpunt was 31 (12,1%) in de apixaban-arm versus 45 (17,6%) in de zorgstandaard-arm. De relatieve risicovermindering bereikte geen significantie.

Veiligheidseindpunten werden vastgesteld in overeenstemming met ISTH-criteria. Het primaire veiligheidseindpunt, ernstige bloedingen, trad op bij 0,8% van de patiënten in elke behandelingsarm. CRNM-bloedingen traden op bij 11 patiënten (4,3%) in de apixaban-arm en 3 patiënten (1,2%) in de zorgstandaard-arm. De meest voorkomende CRNM-bloeding die bijdroeg aan het verschil in behandeling was epistaxis van lichte tot matige intensiteit. Niet-ernstige bloedingen traden op bij 37 patiënten in de apixaban-arm (14,5%) en 20 patiënten (7,8%) in de zorgstandaard-arm.

*Preventie van trombo-embolie (TE) bij pediatrische patiënten met congenitale of verworven hartziekte* SAXOPHONE was een in de verhouding 2:1 gerandomiseerde open-label, multicenter vergelijkende studie van patiënten in de leeftijd van 28 dagen tot < 18 jaar met congenitale of verworven hartziekte die een antistollingsbehandeling behoeven. Patiënten kregen tromboseprofylaxe met apixaban of de zorgstandaard met een vitamine K-antagonist of laag moleculair gewicht heparine. Apixaban werd toegediend overeenkomstig een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht, ontworpen om tot een blootstelling te komen die vergelijkbaar is met een blootstelling bij volwassenen die tweemaal daags een dosis van 5 mg kregen (zie tabel 16). Apixaban werd verstrekt als een tablet van 5 mg, een tablet van 0,5 mg of een orale oplossing van 0,4 mg/ml. De gemiddelde blootstellingsduur in de apixaban-arm was 331 dagen.

**Tabel 16: dosering van apixaban in de SAXOPHONE-studie**

Gewichtsbereik	Doseringsschema
6 tot < 9 kg	1 mg tweemaal daags
9 tot < 12 kg	1,5 mg tweemaal daags
12 tot < 18 kg	2 mg tweemaal daags
18 tot < 25 kg	3 mg tweemaal daags
25 tot < 35 kg	4 mg tweemaal daags
≥ 35 kg	5 mg tweemaal daags

Het primaire veiligheidseindpunt, een samenstelling van vastgestelde ernstige en CRNM-bloedingen zoals gedefinieerd door ISTH-criteria, trad op bij 1 (0,8%) van de 126 patiënten in de apixaban-arm en 3 (4,8%) van de 62 patiënten in de zorgstandaard-arm. De secundaire veiligheidseindpunten van vastgestelde ernstige, CRNM- en alle bloedingen hadden een vergelijkbare incidentie tussen de twee behandelingsarmen. Het secundaire veiligheidseindpunt van staken met het geneesmiddel als gevolg van bijwerkingen, onverdraagzaamheid of bloedingen werd gemeld bij 7 (5,6%) proefpersonen in de apixaban-arm en 1 (1,6%) proefpersoon in de zorgstandaard-arm. Bij geen van de patiënten in de beide behandelingsarmen werd een trombo-embolie gemeld. Er waren geen gevallen van overlijden in de beide behandelingsarmen.

Deze studie was prospectief opgezet als beschrijvende werkzaamheids- en veiligheidsstudie vanwege de verwachte lage incidentie van TE en bloedingen in deze populatie. Vanwege de waargenomen lage

incidentie van TE in deze studie kon geen definitieve afweging van de risico's en voordelen worden gemaakt.

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Bij volwassenen is de absolute biologische beschikbaarheid van apixaban 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 ~20% CV en ~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.

### Pediatrische patiënten

Apixaban wordt snel geabsorbeerd en bereikt een maximale concentratie ( $C_{max}$ ) ongeveer 2 uur na toediening van één dosis.

### Distributie

Bij volwassenen is de plasma-eiwitbinding ongeveer 87%. Het distributievolume ( $V_{ss}$ ) is ongeveer 21 liter.

### Biotransformatie en eliminatie

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

Bij volwassenen heeft apixaban een totale klaring van ongeveer 3,3 l/uur en een halfwaardetijd van ongeveer 12 uur.

Bij pediatrie patiënten heeft apixaban een totale schijnbare klaring van ongeveer 3,0 l/u.

Biotransformatie vindt voornamelijk plaats via O-demethylering en hydroxylering bij het 3-oxopiperidinyldedeelte. 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).

Voor de plasma-eiwitbinding van apixaban specifiek bij pediatrie patiënten zijn geen gegevens beschikbaar.

### 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-Factor Xa-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.

Bij pediatrie patiënten van  $\geq 2$  jaar wordt ernstige nierinsufficiëntie gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van minder dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak (BSA). In studie CV185325 zijn de drempels voor ernstige nierinsufficiëntie bij patiënten jonger dan 2 jaar per geslacht en postnatale leeftijd samengevat in tabel 17 hieronder; elke drempel komt overeen met een eGFR van  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA bij patiënten van  $\geq 2$  jaar.

**Tabel 17: eGFR-drempels om in aanmerking te komen voor studie CV185325**

Postnatale leeftijd (geslacht)	GFR-referentiebereik (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	eGFR-drempel* om in aanmerking te komen
1 week (jongens en meisjes)	41 ± 15	≥ 8
2-8 weken (jongens en meisjes)	66 ± 25	≥ 12
> 8 weken tot < 2 jaar (jongens en meisjes)	96 ± 22	≥ 22
2-12 jaar (jongens en meisjes)	133 ± 27	≥ 30
13-17 jaar (jongens)	140 ± 30	≥ 30
13-17 jaar (meisjes)	126 ± 22	≥ 30

\*De drempel om in aanmerking te komen voor deelname aan de CV185325-studie, waarbij de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) werd berekend volgens de bijgewerkte bedside Schwartz-vergelijking (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Deze protocoldrempel kwam overeen met de onderstaande eGFR waaronder een prospectieve patiënt werd verondersteld een “onvoldoende nierfunctie” te hebben die deelname aan studie CV185325 uitsloot. Elke drempel werd

gedefinieerd als een eGFR van < 30% van 1 standaardafwijking (SD) onder het GFR-referentiebereik voor leeftijd en geslacht. De drempelwaarden voor patiënten van < 2 jaar komen overeen met een eGFR van < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, de conventionele definitie van ernstige nierinsufficiëntie bij patiënten van > 2 jaar.

Pediatrische patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid van  $\leq 55$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> namen niet deel aan studie CV185325, terwijl degenen met lichte tot matige niveaus van nierinsufficiëntie (eGFR  $\geq 30$  tot < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) wel in aanmerking kwamen. Op basis van gegevens bij volwassenen en beperkte gegevens bij alle pediatrische patiënten die met apixaban zijn behandeld, is er geen dosisaanpassing nodig bij pediatrische patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Apixaban wordt niet aangeraden bij pediatrische patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### 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.

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie.

### Geslacht

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

Bij pediatrische patiënten zijn geslachtverschillen in farmacokinetische eigenschappen niet onderzocht.

### 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.

Bij pediatrische patiënten zijn verschillen in farmacokinetische eigenschappen in verband met etnische afkomst en ras niet onderzocht.

### 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.

De toediening van apixaban bij pediatriche patiënten is gebaseerd op een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht.

### Verband tussen farmacokinetiek/farmacodynamiek

Bij volwassenen is het farmacokinetisch/farmacodynamisch verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en verschillende farmacodynamische eindpunten (anti-factor-Xa-activiteit [AXA], INR, PT, aPTT) 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.

De resultaten van de PK/PD-beoordeling van apixaban bij pediatrische patiënten wijzen eveneens op een lineair verband tussen de apixabanconcentratie en AXA. Dit is consistent met het eerder gedocumenteerde verband bij volwassenen.

### **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 het 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  
Geel 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 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 103 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 (10 mm x 5 mm) met inscriptie 894 aan de ene zijde en 5 aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Volwassenen

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).

#### Pediatrische patiënten

Behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot  $< 18$  jaar.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

##### *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) bij volwassenen

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).

Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten

Behandeling met apixaban van pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar moet worden gestart na ten minste 5 dagen initiële parenterale antistollingstherapie (zie rubriek 5.1).

Behandeling met apixaban bij pediatrische patiënten is gebaseerd op een doseringsregime op basis van gewicht. De aanbevolen dosis apixaban bij pediatrische patiënten met een gewicht van  $\geq 35$  kg wordt weergegeven in tabel 2.

**Tabel 2: De dosisaanbeveling voor behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten met een gewicht van  $\geq 35$  kg**

	Dag 1-7		Dag 8 en daarna	
Lichaamsgewicht (kg)	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosering	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosering
$\geq 35$	10 mg tweemaal daags	20 mg	5 mg tweemaal daags	10 mg

Raadpleeg de samenvatting van productkenmerken voor Eliquis-granulaat in capsules die moeten worden geopend, en omhuld Eliquis-granulaat in sachets voor pediatrische patiënten met een gewicht van  $< 35$  kg.

Op basis van VTE-behandelrichtlijnen voor pediatrische patiënten dient de duur van de totale behandeling per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel en het risico op bloedingen (zie rubriek 4.4).

Gemiste dosis voor volwassenen en pediatrische patiënten

Een gemiste ochtenddosis moet direct worden ingenomen zodra dit wordt opgemerkt, en kan tegelijk met de avonddosis worden ingenomen. Een gemiste avonddosis mag alleen nog dezelfde avond



worden ingenomen. Een patiënt mag niet de volgende ochtend twee doses innemen. De volgende dag moet de patiënt doorgaan met het innemen van de gebruikelijke dosis tweemaal daags, zoals aanbevolen.

#### 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

Volwassen patiënten

Bij volwassen 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 (zie boven, de subparagraaf over dosisverlaging). In de afwezigheid van andere criteria voor dosisreductie (leeftijd, lichaamsgewicht) is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Bij volwassen 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).

### Pediatrische patiënten

Op basis van gegevens bij volwassenen en beperkte gegevens bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.2) is geen dosisaanpassing nodig bij pediatrische patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Apixaban wordt niet aanbevolen bij pediatriche patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

### Leverfunctiestoornis

Eliquis is gecontra-indiceerd bij volwassen 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 4.4 en 5.2).

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

Patiënten met verhoogde leverenzymen (alanineaminotransferase (ALAT)/aspartaataminotransferase (ASAT)  $>2 \times \text{ULN}$ ) of totaal bilirubine  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$  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.

Apixaban is niet onderzocht bij pediatriche patiënten met leverinsufficiëntie.

### Lichaamsgewicht

VTET - Er is geen dosisaanpassing nodig bij volwassenen (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).

De toediening van apixaban bij pediatriche patiënten is gebaseerd op een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht (zie 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 volwassen 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 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 de werkzaamheid van Eliquis bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld voor andere indicaties dan de behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor neonaten of voor andere indicaties (zie ook rubriek 5.1). Daarom wordt Eliquis niet aanbevolen voor gebruik bij neonaten en pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar voor andere indicaties dan de behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE.

De veiligheid en werkzaamheid van Eliquis bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld voor de indicatie van preventie van trombo-embolie. De momenteel beschikbare gegevens over de preventie van trombo-embolie worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### *Wijze van toediening bij volwassenen en pediatrische patiënten*

##### *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 etexilaat, 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).

Voor volwassenen is een specifiek omkeermiddel (andexanet alfa) beschikbaar dat het farmacodynamisch effect van apixaban remt. De veiligheid en werkzaamheid hiervan zijn echter niet vastgesteld bij pediatrische patiënten (raadpleeg de samenvatting van productkenmerken van andexanet alfa). Transfusie met vers bevroren plasma, toediening van protrombinecomplexconcentraten (PCC's) of recombinantfactor VIIa kan worden overwogen. Er is op dit moment echter geen klinische ervaring met het gebruik van 4-factor-PCC-producten om bloedingen terug te draaien bij pediatrische en volwassen patiënten die apixaban hebben gekregen.

##### 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).

Voorzichtigheid 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 klinische studie met volwassen 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.

Bij studie CV185325 zijn er geen klinisch belangrijke bloedingen gemeld voor de 12 pediatrische patiënten die dagelijks gelijktijdig werden behandeld met apixaban en  $\leq 165$  mg acetylsalicylzuur.

#### 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.

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met een prothetische hartklep; daarom wordt het gebruik van apixaban niet aanbevolen.

#### 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.

### 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 blaasdisfunctie). 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.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de timing van de plaatsing of verwijdering van een neuraxiale katheter bij pediatrische patiënten terwijl ze apixaban gebruiken. Staak in dergelijke gevallen apixaban en overweeg een kortwerkend parenteraal antistollingsmiddel.

### Hemodynamische instabiele PE-patiënten of patiënten die trombolysen 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 trombolysen of pulmonale embolectomie ondergaan, omdat de veiligheid en werkzaamheid van apixaban niet zijn vastgesteld in deze klinische situaties.

### Patiënten met actieve kanker

Patiënten met actieve kanker kunnen een hoog risico lopen op zowel veneuze trombo-embolie als bloedingen. Wanneer apixaban wordt overwogen voor behandeling van DVT of PE bij kankerpatiënten, dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt van de voordelen en de risico's (zie ook rubriek 4.3).

### Patiënten met een nierfunctiestoornis

#### *Volwassen patiënten*

Beperkte klinische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) tonen 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).

#### *Pediatrische patiënten*

Pediatrische patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn niet onderzocht en mogen daarom geen apixaban krijgen (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

Bij volwassenen kan een laag lichaamsgewicht ( $< 60$  kg) 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  $> 2 \times$  ULN of totaal bilirubine  $\geq 1,5 \times$  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.

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie.

#### 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). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-gp krijgen (zie rubriek 4.5).

### 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 knie vervangingsoperatie, 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.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling met sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp krijgen (zie rubriek 4.5).

### 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 aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele 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, claritromycine, 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 matig sterke 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. Claritromycine (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 stollingstesten. 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 sulfipyrazon) of trombolitica. Aangezien dergelijke middelen het bloedingsrisico verhogen, wordt gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met apixaban niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Bij studie CV185325 zijn er geen klinisch belangrijke bloedingen gemeld voor de 12 pediatrische patiënten die dagelijks gelijktijdig werden behandeld met apixaban en  $\leq 165$  mg acetylsalicylzuur.

#### 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-gp-substraat, 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).

#### Pediatrische patiënten

Er is bij pediatrische patiënten geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. De bovengenoemde interactiegegevens zijn verkregen bij volwassenen, en voor pediatrische patiënten moet rekening worden gehouden met de waarschuwingen in rubriek 4.4.

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

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van apixaban bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van apixaban te vermijden tijdens de zwangerschap.

## Borstvoeding

Het is niet bekend of apixaban of metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat apixaban in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of met borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met apixaban moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

## 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 bij volwassenen 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 4.000 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 3 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 3 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) bij volwassenen voor respectievelijk nvAF en VTET of VTET en bij pediatrie patiënten van 28 dagen tot  $< 18$  jaar oud voor VTET en preventie van herhaalde VTE.

De frequenties van bijwerkingen die in tabel 3 voor pediatrie patiënten worden gemeld, zijn afgeleid van studie CV185325, waarin ze apixaban kregen voor de behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE.

**Tabel 3: 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) bij volwassen patiënten</b>	<b>Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar.</b>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			
Anemie	Vaak	Vaak	Vaak
Trombocytopenie	Soms	Vaak	Vaak
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			
Overgevoeligheid, allergisch oedeem en anafylaxie	Soms	Soms	Vaak <sup>‡</sup>
Pruritus	Soms	Soms*	Vaak
Angio-oedeem	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>			
Bloeding van de hersenen <sup>†</sup>	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Oogaandoeningen</i>			
Ooghemorragie (waaronder conjunctivale hemorragie)	Vaak	Soms	Niet bekend
<i>Bloedvataandoeningen</i>			
Bloeding, hematoom	Vaak	Vaak	Vaak
Hypotensie (waaronder hypotensie a.g.v. een verrichting)	Vaak	Soms	Vaak
Intra-abdominale bloeding	Soms	Niet bekend	Niet bekend

<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) bij volwassen patiënten</b>	<b>Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar.</b>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			
Epistaxis	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hemoptysis	Soms	Soms	Niet bekend
Bloeding in het ademhalingsstelsel	Zelden	Zelden	Niet bekend
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>			
Nausea	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale bloeding	Vaak	Vaak	Niet bekend
Hemorroïdale bloeding	Soms	Soms	Niet bekend
Mondbloeding	Soms	Vaak	Niet bekend
Bloederige feces	Soms	Soms	Vaak
Rectale bloeding, bloedend tandvlees	Vaak	Vaak	Vaak
Retroperitoneale bloeding	Zelden	Niet bekend	Niet bekend
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			
Afwijkende leverfunctietest, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd bloedalkalinefosfatase, verhoogd bilirubine in bloed	Soms	Soms	Vaak
Verhoogd gammaglutamyltransferase	Vaak	Vaak	Niet bekend
Verhoogd alanineaminotransferase	Soms	Vaak	Vaak
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			
Huiduitslag	Soms	Vaak	Vaak
Alopecia	Soms	Soms	Vaak
Erythema multiforme	Zeer zelden	Niet bekend	Niet bekend
Cutane vasculitis	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>			
Spierbloeding	Zelden	Soms	Niet bekend
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			
Hematurie	Vaak	Vaak	Vaak

<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) bij volwassen patiënten</b>	<b>Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar.</b>
<i>Voortplantingssysteem- en borstaandoeningen</i>			
Abnormale vaginale bloedingen, urogenitale bloeding	Soms	Vaak	Zeer vaak <sup>§</sup>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			
Bloeding op de toedieningsplaats	Soms	Soms	Niet bekend
<i>Onderzoeken</i>			
Occult bloed positief	Soms	Soms	Niet bekend
<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	Vaak
Traumatische hemorragie	Soms	Soms	Niet bekend

\* Er waren geen gevallen van gegeneraliseerde pruritus in CV185057 (langetermijnpreventie van VTE).

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

‡ Waaronder anafylactische reactie, geneesmiddelenovergevoeligheid en overgevoeligheid.

§ Waaronder zware menstruele bloeding, intermenstruele bloeding en vaginale bloeding.

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).

### Pediatrische patiënten

De veiligheid van apixaban is onderzocht in 1 klinisch fase I- en 3 klinische fase II/III-onderzoeken bij 970 patiënten. Hiervan kregen 568 patiënten één of meer doses apixaban met een gemiddelde totale blootstelling van respectievelijk 1, 24, 331 en 80 dagen (zie rubriek 5.1). De patiënten kregen een aan lichaamsgewicht aangepaste dosis van een bij de leeftijd passende vorm van apixaban.

Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van apixaban bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot < 18 jaar vergelijkbaar met dat bij volwassenen, en het was algemeen consistent tussen verschillende pediatrische leeftijdsgroepen.

De vaakst gemelde bijwerkingen bij pediatrische patiënten waren epistaxis en abnormale vaginale bloeding (zie tabel 3 voor het bijwerkingenprofiel en frequenties per indicatie).

Bij pediatrische patiënten werden epistaxis (zeer vaak), abnormale vaginale bloeding (zeer vaak), overgevoeligheid en anafylaxie (vaak), pruritus (vaak), hypotensie (vaak), bloederige feces (vaak), verhoogd aspartaataminotransferase (vaak), alopecia (vaak) en postprocedurele bloeding (vaak) vaker gemeld dan bij volwassenen die werden behandeld met apixaban, maar de frequentie bevond zich in dezelfde categorie als bij de pediatrische patiënten in de standaardzorg-arm; de enige uitzondering was abnormale vaginale bloeding, die in de standaardzorg-arm werd gemeld als vaak voorkomend. In alle gevallen behalve één werden hepatische transaminaseverhogingen gemeld bij pediatrische patiënten die gelijktijdig chemotherapie kregen voor een onderliggende maligniteit.

#### 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 (zie rubriek 4.4).

Bij gecontroleerde klinische studies had oraal toegediende apixaban bij gezonde volwassen 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 volwassen proefpersonen 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.

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

Voor situaties waarvoor omkering van de antistolling nodig is vanwege levensbedreigende of ongecontroleerde bloedingen, is een omkeermiddel voor factor-Xa-remmers (andexanet alfa) beschikbaar voor volwassenen (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 proefpersonen. 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.

Voor pediatrische patiënten is geen specifiek omkeermiddel (andexanet alfa) vastgesteld dat het farmacodynamisch effect van apixaban remt (raadpleeg de samenvatting van productkenmerken van andexanet alfa). Transfusie met vers bevroren plasma of toediening van protrombinecomplexconcentraten (PCC's) of recombinantfactor VIIa kan ook worden overwogen.

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

## **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 diersystemen 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). Bij volwassenen zijn de veranderingen die bij deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis worden waargenomen, 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-Factor Xa-activiteit zoals duidelijk blijkt uit afname van de factor Xa-enzymactiviteit bij meerdere commerciële anti-Factor Xa tests, hoewel de resultaten verschilde per test. Gegevens van klinische studies bij volwassenen zijn alleen beschikbaar voor het Rotachrom<sup>®</sup> Heparine chromogeen-assay. De anti-Factor Xa-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-Factor Xa-activiteit is ongeveer lineair over een breed dosisbereik van apixaban. Resultaten van studies naar apixaban bij pediatrische patiënten geven aan dat het lineaire verband tussen apixabanconcentratie en AXA consistent is met het eerder gedocumenteerde verband bij volwassenen. Dit ondersteunt het gedocumenteerde werkingsmechanisme van apixaban als selectieve FXa-remmer.

Tabel 4 hieronder laat de voorspelde steady-state blootstelling en anti-factor-Xa-activiteit zien voor iedere indicatie voor volwassenen. 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 4: Voorspelde steady-state blootstelling en anti-factor 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-factor Xa-activiteit, max (IE/ml)</b>	<b>Apix. anti-factor Xa-activiteit, min (IE/ml)</b>
	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.

#### Pediatrische patiënten

Studies naar apixaban bij pediatrische patiënten maakten gebruik van het STA<sup>®</sup> Liquid anti-Xa-apixaban-assay. Resultaten van deze studies geven aan dat het lineaire verband tussen apixabanconcentratie en anti-factor-Xa-activiteit (AXA) consistent is met het eerder gedocumenteerde verband bij volwassenen. Dit ondersteunt het gedocumenteerde werkingsmechanisme van apixaban als selectieve FXa-remmer.

In de gewichtscategorieën 9 tot  $\geq 35$  kg in studie CV185155 lag het geometrisch gemiddelde (%CV) AXA<sub>min</sub> en AXA<sub>max</sub> tussen 27,1 (22,2) ng/ml en 71,9 (17,3) ng/ml, wat overeenkomt met het geometrisch gemiddelde (%CV) C<sub>minss</sub> en C<sub>maxss</sub> van 30,3 (22) ng/ml en 80,8 (16,8) ng/ml. De bereikte blootstellingen bij deze AXA-bereiken bij gebruik van het pediatrische doseringsregime waren vergelijkbaar met die bij volwassenen die tweemaal daags een dosis apixaban van 2,5 mg kregen.

In de gewichtscategorieën 6 tot  $\geq 35$  kg in studie CV185362 lag het geometrisch gemiddelde (%CV) AXA<sub>min</sub> en AXA<sub>max</sub> tussen 67,1 (30,2) ng/ml en 213 (41,7) ng/ml, wat overeenkomt met het geometrisch gemiddelde (%CV) C<sub>minss</sub> en C<sub>maxss</sub> van 71,3 (61,3) ng/ml en 230 (39,5) ng/ml. De bereikte blootstellingen bij deze AXA-bereiken bij gebruik van het pediatrische doseringsregime waren vergelijkbaar met die bij volwassenen die tweemaal daags een dosis apixaban van 5 mg kregen.

In de gewichtscategorieën 6 tot  $\geq 35$  kg in studie CV185325 lag het geometrisch gemiddelde (%CV) AXA<sub>min</sub> en AXA<sub>max</sub> tussen 47,1 (57,2) ng/ml en 146 (40,2) ng/ml, wat overeenkomt met het geometrisch gemiddelde (%CV) C<sub>minss</sub> en C<sub>maxss</sub> van 50 (54,5) ng/ml en 144 (36,9) ng/ml. De bereikte blootstellingen bij deze AXA-bereiken bij gebruik van het pediatrische doseringsregime waren vergelijkbaar met die bij volwassenen die tweemaal daags een dosis apixaban van 5 mg kregen.

De voorspelde steady-state blootstelling en anti-factor-Xa-activiteit voor de pediatrische studies suggereert dat de steady-state piek-dalfluctuatie in apixabanconcentraties en AXA-niveaus ongeveer het 3-voudige (min, max: 2,65-3,22) waren in de algemene populatie.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Een totaal van 23.799 volwassen 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 volwassen 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 5), vergeleken met warfarine.

**Tabel 5: 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 6). 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 6: Secundaire eindpunten voor patiënten met atriumfibrilleren in de ARISTOTLE-studie**

	<b>apixaban</b> <b>N = 9.088</b> <b>n (%/jaar)</b>	<b>warfarine</b> <b>N = 9.052</b> <b>n (%/jaar)</b>	<b>hazard ratio</b> <b>(95%-BI)</b>	<b>p-waarde</b>
Uitkomsten bloedingen				
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 <sup>†</sup>	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
Andere eindpunten				
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).

<sup>†</sup> 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 volwassen 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 7) vergeleken met acetylsalicylzuur.

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

	<b>apixaban N = 2.807 n (%/jaar)</b>	<b>acetylsalicyl- zuur 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 8).

**Tabel 8: 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 4.614 volwassen 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; 4,2% 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 bleedingspercentage 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 geclassificeerd 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 1.500 volwassen 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 voor volwassenen (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 volwassen 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  $\text{INR} \geq 2$ ) 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 9).

**Tabel 9: 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, eerst 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 10).

**Tabel 10: 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 volwassen 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 11).

**Tabel 11: 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 12).



**Tabel 12: 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 + CRN M	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

##### Behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot < 18 jaar

Studie CV185325 was een gerandomiseerde, open-label, multicenter studie met actieve controlegroep naar apixaban voor de behandeling van VTE bij pediatrische patiënten. Deze beschrijvende studie van werkzaamheid en veiligheid omvatte 217 pediatrische patiënten die een antistollingsbehandeling nodig hadden voor VTE en preventie van herhaalde VTE; 137 patiënten in leeftijdsgroep 1 (12 tot < 18 jaar), 44 patiënten in leeftijdsgroep 2 (2 tot < 12 jaar), 32 patiënten in leeftijdsgroep 3 (28 dagen tot < 2 jaar) en 4 patiënten in leeftijdsgroep 4 (geboorte tot < 28 dagen). De index-VTE werd bevestigd via beeldvorming en werd onafhankelijk vastgesteld. Voorafgaand aan de randomisatie werden patiënten behandeld met antistolling volgens de standaardzorg gedurende maximaal 14 dagen (gemiddelde (SD) behandelduur met antistolling volgens de standaardzorg voorafgaand aan de start van het studiegeneesmiddel was 4,8 (2,5) dagen, en 92,3% van de patiënten werd gestart bij  $\leq 7$  dagen). Patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar een voor de leeftijd geschikte formulering van apixaban (doses aangepast aan gewicht, equivalent met een oplaaddosis van tweemaal daags 10 mg gedurende 7 dagen, gevolgd door tweemaal daags 5 mg bij volwassenen) of standaardzorg. Bij patiënten van 2 tot < 18 jaar bestond de standaardzorg uit heparine met laag moleculair gewicht (LMWH), ongefractioneerde heparine (UFH) of vitamine K-antagonisten (VKA). Bij patiënten van 28 dagen tot < 2 jaar werd de standaardzorg beperkt tot heparine (UFH of LMWH). De hoofdbehandelfase duurde 42 tot 84 dagen bij patiënten van < 2 jaar en 84 dagen bij proefpersonen van > 2 jaar. Proefpersonen van 28 dagen tot < 18 jaar die werden gerandomiseerd naar apixaban, hadden de optie om de behandeling met apixaban nog 6 tot 12 weken langer voort te zetten in de uitbreidingsfase.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een samenstelling van alle door beeldvorming bevestigde en vastgestelde symptomatische en asymptomatische herhaalde VTE en VTE-gerelateerd overlijden. In beide behandelgroepen overleed geen enkele patiënt door VTE. In totaal hadden 4 (2,8%) patiënten in de apixabangroep en 2 (2,8%) patiënten in de standaardzorggroep ten minste 1 vastgesteld symptomatisch of asymptomatisch herhaald VTE-voorval.

De mediane blootstellingsduur bij 143 behandelde patiënten in de apixaban-arm was 84,0 dagen. Bij 67 (46,9%) patiënten was de blootstelling langer dan 84 dagen. Het primaire veiligheidseindpunt, een samenstelling van ernstige en CRNM-bloedingen, werd gezien bij 2 (1,4%) patiënten die apixaban kregen vs. 1 (1,4%) patiënt met standaardzorg, met een RR van 0,99 (95%-BI 0,1; 10,8). Dit betrof in alle gevallen een CRNM-bloeding. Bij 51 (35,7%) patiënten die apixaban kregen en bij 21 (29,6%) patiënten met standaardzorg werd een lichte bloeding gemeld met een RR van 1,19 (95%-BI 0,8; 1,8).

Ernstige bloeding werd gedefinieerd als een bloeding die voldoet aan één of meer van de volgende criteria: een (i) fatale bloeding; (ii) klinisch zichtbare bloeding die gepaard gaat met een daling van Hgb van ten minste 20 g/l (2 g/dl) in een periode van 24 uur; (iii) bloeding die retroperitoneaal, pulmonaal, of intracraniaal is of waarbij anderszins het centraal zenuwstelsel betrokken is; en (iv) bloeding waarvoor een chirurgische interventie in een operatiekamer nodig is (inclusief interventieradiologie).

CRNM-bloeding werd gedefinieerd als een bloeding die voldoet aan één of beide van de volgende criteria: (i) zichtbare bloeding waarvoor een bloedproduct wordt toegediend en die niet direct is toe te schrijven aan de onderliggende medische aandoening van de proefpersoon en (ii) bloeding waarvoor een medische of chirurgische interventie nodig is om hemostase te herstellen, anders dan in een operatiekamer.

Lichte bloeding werd gedefinieerd als een zichtbare bloeding of macroscopisch bewijs voor een bloeding die niet voldoet aan de bovenstaande criteria voor ernstige bloeding of klinisch relevante, niet-ernstige bloeding. Menstruatiebloeding werd geklassificeerd als een lichte bloeding en niet als een klinisch relevante, niet-ernstige bloeding.

Bij 53 patiënten die doorgingen naar de uitbreidingsfase en die met apixaban werden behandeld, werd geen voorval van symptomatische en asymptomatische herhaalde VTE of VTE-gerelateerd overlijden gemeld. Bij geen enkele patiënt in de uitbreidingsfase werd een vastgesteld voorval van ernstige bloeding of CRNM-bloeding gemeld. Acht (8/53; 15,1%) patiënten in de uitbreidingsfase hadden voorvallen van lichte bloeding.

In de apixabangroep overleden 3 patiënten en in de standaardzorggroep overleed 1 patiënt, en al deze sterfgevallen werden door de onderzoeker beoordeeld als niet behandelingsgerelateerd. Geen enkel van deze sterfgevallen was te wijten aan een VTE-voorval of bloeding volgens de vaststelling zoals uitgevoerd door de onafhankelijke beoordelingscommissie van voorvallen.

De veiligheidsdatabase voor apixaban bij pediatrie patiënten is gebaseerd op studie CV185325 voor de behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE, aangevuld met de PREVAPIX-ALL-studie en de SAXOPHONE-studie naar primaire profylaxe van VTE, en de studie CV185118 met eenmalige dosis. Deze omvat 970 pediatrie patiënten, van wie er 568 apixaban kregen.

Er is geen toelating van een pediatrie indicatie voor de primaire profylaxe van VTE.

#### *Preventie van VTE bij pediatrie patiënten met acute lymfoblastische leukemie of lymfoblastisch lymfoom (ALL, LL)*

In de PREVAPIX-ALL-studie werd een totaal van 512 patiënten in de leeftijd van  $\geq 1$  tot  $< 18$  met nieuw gediagnosticeerde ALL of LL, die inductiechemotherapie ondergaan met asparaginase via een centraal veneuze verblijfskatheter, in een verhouding 1:1 gerandomiseerd naar open-label tromboseprofylaxe met apixaban of de zorgstandaard (zonder systemische antistollingsbehandeling). Apixaban werd toegediend overeenkomstig een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht, ontworpen om tot een blootstelling te komen die vergelijkbaar is met een blootstelling bij volwassenen die tweemaal daags 2,5 mg kregen (zie tabel 13). Apixaban werd verstrekt als een tablet van 2,5 mg, een tablet van 0,5 mg of een orale oplossing van 0,4 mg/ml. De mediane blootstellingsduur in de apixaban-arm was 25 dagen.

**Tabel 13: dosering van apixaban in de PREVAPIX-ALL-studie**

Gewichtsbereik	Doseringsschema
6 tot < 10,5 kg	0,5 mg tweemaal daags
10,5 tot < 18 kg	1 mg tweemaal daags
18 tot < 25 kg	1,5 mg tweemaal daags
25 tot < 35 kg	2 mg tweemaal daags
≥ 35 kg	2,5 mg tweemaal daags

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een samenstelling van vastgestelde symptomatische en asymptomatische niet-fatale diepveneuze trombose, pulmonaire embolie, cerebrale veneuze sinustrombose en aan veneuze trombo-embolie gerelateerd overlijden. De incidentie van het primaire werkzaamheidseindpunt was 31 (12,1%) in de apixaban-arm versus 45 (17,6%) in de zorgstandaard-arm. De relatieve risicovermindering bereikte geen significantie.

Veiligheidseindpunten werden vastgesteld in overeenstemming met ISTH-criteria. Het primaire veiligheidseindpunt, ernstige bloedingen, trad op bij 0,8% van de patiënten in elke behandelingsarm. CRNM-bloedingen traden op bij 11 patiënten (4,3%) in de apixaban-arm en 3 patiënten (1,2%) in de zorgstandaard-arm. De meest voorkomende CRNM-bloeding die bijdroeg aan het verschil in behandeling was epistaxis van lichte tot matige intensiteit. Niet-ernstige bloedingen traden op bij 37 patiënten in de apixaban-arm (14,5%) en 20 patiënten (7,8%) in de zorgstandaard-arm.

*Preventie van trombo-embolie (TE) bij pediatrische patiënten met congenitale of verworven hartziekte* SAXOPHONE was een in de verhouding 2:1 gerandomiseerde open-label, multicenter vergelijkende studie van patiënten in de leeftijd van 28 dagen tot < 18 jaar met congenitale of verworven hartziekte die een antistollingsbehandeling behoeven. Patiënten kregen tromboseprofylaxe met apixaban of de zorgstandaard met een vitamine K-antagonist of laag moleculair gewicht heparine. Apixaban werd toegediend overeenkomstig een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht, ontworpen om tot een blootstelling te komen die vergelijkbaar is met een blootstelling bij volwassenen die tweemaal daags een dosis van 5 mg kregen (zie tabel 14). Apixaban werd verstrekt als een tablet van 5 mg, een tablet van 0,5 mg of een orale oplossing van 0,4 mg/ml. De gemiddelde blootstellingsduur in de apixaban-arm was 331 dagen.

**Tabel 14: dosering van apixaban in de SAXOPHONE-studie**

Gewichtsbereik	Doseringsschema
6 tot < 9 kg	1 mg tweemaal daags
9 tot < 12 kg	1,5 mg tweemaal daags
12 tot < 18 kg	2 mg tweemaal daags
18 tot < 25 kg	3 mg tweemaal daags
25 tot < 35 kg	4 mg tweemaal daags
≥ 35 kg	5 mg tweemaal daags

Het primaire veiligheidseindpunt, een samenstelling van vastgestelde ernstige en CRNM-bloedingen zoals gedefinieerd door ISTH-criteria, trad op bij 1 (0,8%) van de 126 patiënten in de apixaban-arm en 3 (4,8%) van de 62 patiënten in de zorgstandaard-arm. De secundaire veiligheidseindpunten van vastgestelde ernstige, CRNM- en alle bloedingen hadden een vergelijkbare incidentie tussen de twee behandelingsarmen. Het secundaire veiligheidseindpunt van staken met het geneesmiddel als gevolg van bijwerkingen, onverdraagzaamheid of bloedingen werd gemeld bij 7 (5,6%) proefpersonen in de apixaban-arm en 1 (1,6%) proefpersoon in de zorgstandaard-arm. Bij geen van de patiënten in de beide behandelingsarmen werd een trombo-embolie gemeld. Er waren geen gevallen van overlijden in de beide behandelingsarmen.

Deze studie was prospectief opgezet als beschrijvende werkzaamheids- en veiligheidsstudie vanwege de verwachte lage incidentie van TE en bloedingen in deze populatie. Vanwege de waargenomen lage

incidentie van TE in deze studie kon geen definitieve afweging van de risico's en voordelen worden gemaakt.

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Bij volwassenen is de absolute biologische beschikbaarheid van apixaban 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 ~20% CV en ~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.

### Pediatrische patiënten

Apixaban wordt snel geabsorbeerd en bereikt een maximale concentratie ( $C_{\max}$ ) ongeveer 2 uur na toediening van één dosis.

### Distributie

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

### Biotransformatie en eliminatie

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

Bij volwassenen heeft apixaban een totale klaring van ongeveer 3,3 l/uur en een halfwaardetijd van ongeveer 12 uur.

Bij pediatrie patiënten heeft apixaban een totale schijnbare klaring van ongeveer 3,0 l/u.

Biotransformatie vindt voornamelijk plaats via O-demethylering en hydroxylering bij het 3-oxopiperidinyldedeelte. 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).

Voor de plasma-eiwitbinding van apixaban specifiek bij pediatrie patiënten zijn geen gegevens beschikbaar.

### 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-Factor Xa-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.

Bij pediatrie patiënten van  $\geq 2$  jaar wordt ernstige nierinsufficiëntie gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van minder dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak (BSA). In studie CV185325 zijn de drempels voor ernstige nierinsufficiëntie bij patiënten jonger dan 2 jaar per geslacht en postnatale leeftijd samengevat in tabel 15 hieronder; elke drempel komt overeen met een eGFR van  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA bij patiënten van  $\geq 2$  jaar.

**Tabel 15: eGFR-drempels om in aanmerking te komen voor studie CV185325**

Postnatale leeftijd (geslacht)	GFR-referentiebereik (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	eGFR-drempel* om in aanmerking te komen
1 week (jongens en meisjes)	41 ± 15	$\geq 8$
2-8 weken (jongens en meisjes)	66 ± 25	$\geq 12$
> 8 weken tot < 2 jaar (jongens en meisjes)	96 ± 22	$\geq 22$
2-12 jaar (jongens en meisjes)	133 ± 27	$\geq 30$
13-17 jaar (jongens)	140 ± 30	$\geq 30$
13-17 jaar (meisjes)	126 ± 22	$\geq 30$

\*De drempel om in aanmerking te komen voor deelname aan de CV185325-studie, waarbij de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) werd berekend volgens de bijgewerkte bedside Schwartz-vergelijking (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Deze protocoldrempel kwam overeen met de onderstaande eGFR waaronder een prospectieve patiënt werd verondersteld een “onvoldoende nierfunctie” te hebben die deelname aan studie CV185325 uitsloot. Elke drempel werd

gedefinieerd als een eGFR van < 30% van 1 standaardafwijking (SD) onder het GFR-referentiebereik voor leeftijd en geslacht. De drempelwaarden voor patiënten van < 2 jaar komen overeen met een eGFR van < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, de conventionele definitie van ernstige nierinsufficiëntie bij patiënten van > 2 jaar.

Pediatrische patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid van  $\leq 55$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> namen niet deel aan studie CV185325, terwijl degenen met lichte tot matige niveaus van nierinsufficiëntie (eGFR  $\geq 30$  tot < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) wel in aanmerking kwamen. Op basis van gegevens bij volwassenen en beperkte gegevens bij alle pediatrische patiënten die met apixaban zijn behandeld, is er geen dosisaanpassing nodig bij pediatrische patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Apixaban wordt niet aangeraden bij pediatrische patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### 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.

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie.

### Geslacht

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

Bij pediatrische patiënten zijn geslachtverschillen in farmacokinetische eigenschappen niet onderzocht.

### 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.

Bij pediatrische patiënten zijn verschillen in farmacokinetische eigenschappen in verband met etnische afkomst en ras niet onderzocht.

### 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.

De toediening van apixaban bij pediatrische patiënten is gebaseerd op een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht.

### Verband tussen farmacokinetiek/farmacodynamiek

Bij volwassenen is het farmacokinetisch/farmacodynamisch verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en verschillende farmacodynamische eindpunten (anti-factor-Xa-activiteit [AXA], INR, PT, aPTT) 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.

De resultaten van de PK/PD-beoordeling van apixaban bij pediatrische patiënten wijzen eveneens op een lineair verband tussen de apixabanconcentratie en AXA. Dit is consistent met het eerder gedocumenteerde verband bij volwassenen.

### **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 het 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>



## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eliquis 0,15 mg granulaat in capsules die moeten worden geopend

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke capsule bevat 0,15 mg apixaban.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke capsule van 0,15 mg bevat maximaal 124 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Granulaat in capsules die moeten worden geopend.

Het granulaat is wit tot gebroken wit van kleur. Het wordt geleverd in een harde capsule met doorzichtige romp en een gele ondoorzichtige kap die voorafgaand aan de toediening moet worden geopend.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot < 18 jaar.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

*Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 4 kg < 5 kg*  
Behandeling met apixaban van pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar moet worden gestart na ten minste 5 dagen initiële parenterale antistollingstherapie (zie rubriek 5.1).

De aanbevolen dosis apixaban is gebaseerd op het gewicht van de patiënt zoals weergegeven in tabel 1. De dosis moet in de loop van de behandeling worden aangepast volgens de gewichtscategorie. Voor patiënten met een gewicht van  $\geq 35$  kg kunnen Eliquis filmomhulde tabletten van 2,5 mg en 5 mg tweemaal daags worden toegediend, zonder de maximale dagelijkse dosering te overschrijden. Raadpleeg de samenvatting van productkenmerken van de Eliquis filmomhulde tabletten van 2,5 mg en 5 mg voor doseringsinstructies.

Voor een gewicht dat niet in de doseringstabel is opgenomen, kan geen doseringsaanbeveling worden gedaan.

**Tabel 1: Dosisaanbevelingen voor behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten, volgens gewicht in kg**

Farmaceutische vormen	Lichaams-gewicht (kg)	Dag 1-7		Dag 8 en verder	
		Doserings-schema	Maximale dagelijkse dosering	Doserings-schema	Maximale dagelijkse dosering
Granulaat in capsules die moeten worden geopend 0,15 mg	4 tot < 5	0,6 mg tweemaal per dag	1,2 mg	0,3 mg tweemaal per dag	0,6 mg
Omhuld granulaat in sachet 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	5 tot < 6	1 mg tweemaal per dag	2 mg	0,5 mg tweemaal per dag	1 mg
	6 tot < 9	2 mg tweemaal per dag	4 mg	1 mg tweemaal per dag	2 mg
	9 tot < 12	3 mg tweemaal per dag	6 mg	1,5 mg tweemaal per dag	3 mg
	12 tot < 18	4 mg tweemaal per dag	8 mg	2 mg tweemaal per dag	4 mg
	18 tot < 25	6 mg tweemaal per dag	12 mg	3 mg tweemaal per dag	6 mg
	25 tot < 35	8 mg tweemaal per dag	16 mg	4 mg tweemaal per dag	8 mg
Filmomhulde tabletten 2,5 mg en 5,0 mg	≥ 35	10 mg tweemaal per dag	20 mg	5 mg tweemaal per dag	10 mg

Op basis van VTE-behandelrichtlijnen voor pediatrische patiënten dient de duur van de totale behandeling per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel en het risico op bloedingen (zie rubriek 4.4).

#### Gemiste dosis

Een gemiste ochtenddosis moet direct worden ingenomen zodra dit wordt opgemerkt, en kan tegelijk met de avonddosis worden ingenomen. Een gemiste avonddosis mag alleen nog dezelfde avond worden ingenomen. Een patiënt mag niet de volgende ochtend twee doses innemen. De volgende dag moet de patiënt doorgaan met het innemen van de gebruikelijke dosis tweemaal daags, zoals aanbevolen.

#### Overstappen

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

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten.

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

### Nierfunctiestoornis

#### *Volwassen patiënten*

Bij volwassen 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 (zie boven, de subrubriek Dosisverlaging). In de afwezigheid van andere criteria voor dosisreductie (leeftijd, lichaamsgewicht) is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Bij volwassen 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 van  $< 15$  ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, wordt apixaban niet aangeraden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Pediatrische populatie*

Op basis van gegevens bij volwassenen en beperkte gegevens bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.2) is geen dosisaanpassing nodig bij pediatrische patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Apixaban wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

### Leverinsufficiëntie

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie.

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 rubriek 4.4 en 5.2).

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

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

#### Lichaamsgewicht

De toediening van apixaban bij pediatrische patiënten is gebaseerd op een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2).

#### Geslacht

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2)

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van Eliquis bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld voor andere indicaties dan de behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van herhaalde VTE. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor neonaten of voor andere indicaties (zie ook rubriek 5.1). Daarom wordt Eliquis niet aanbevolen voor gebruik bij neonaten en pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar voor andere indicaties dan de behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE.

De veiligheid en werkzaamheid van Eliquis bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld voor de indicatie van preventie van trombo-embolie. De momenteel beschikbare gegevens over de preventie van trombo-embolie worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik

Elke capsule die moet worden geopend, is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De capsule die moet worden geopend, mag NIET worden ingeslikt. De capsule moet worden geopend en de volledige inhoud moet in een vloeistof worden gestrooid en toegediend. Eliquis-granulaat moet worden gemengd met water of zuigelingenvoeding zoals beschreven in de gebruiksaanwijzing. Het vloeibare mengsel moet binnen 2 uur na de bereiding worden toegediend. Bij patiënten die moeite hebben met slikken, kan het vloeibare mengsel worden toegediend via een maagsonde of een nasogastrische sonde.

Gedetailleerde instructies voor het gebruik van dit geneesmiddel vindt u in de gebruiksaanwijzing.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- 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.), heparinederivaten (fondaparinux etc.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, rivaroxaban, dabigatran etexilaat, 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 rubriek 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).

Voor volwassenen is een specifiek omkeermiddel (andexanet alfa) beschikbaar dat het farmacodynamisch effect van apixaban remt. De veiligheid en werkzaamheid hiervan zijn echter niet vastgesteld bij pediatrische patiënten (raadpleeg de samenvatting van productkenmerken van andexanet alfa). Transfusie van vers bevroren plasma of toediening van protrombinecomplexconcentraten (PCC's) of recombinantfactor VIIa kan ook worden overwogen. Er is op dit moment echter geen klinische ervaring met het gebruik van 4-factor-PCC-producten om bloedingen terug te draaien bij pediatrische en volwassen patiënten die apixaban hebben gekregen.

##### Interactie 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).

Voorzichtigheid 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.

Bij studie CV185325 zijn er geen klinisch belangrijke bloedingen gemeld voor de 12 pediatrische patiënten die dagelijks gelijktijdig werden behandeld met apixaban en  $\leq 165$  mg acetylsalicylzuur.

##### Patiënten met een prothetische hartklep

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met een prothetische hartklep; daarom wordt het gebruik van apixaban niet aanbevolen.

##### 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, hoeft de behandeling met apixaban 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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de timing van de plaatsing of verwijdering van een neuraxiale katheter bij pediatrische patiënten terwijl ze apixaban gebruiken. Staak in dergelijke gevallen apixaban en overweeg een kortwerkend parenteraal antistollingsmiddel.

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 blaasdisfunctie). 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.

#### Hemodynamisch instabiele PE-patiënten of patiënten die trombolyse of pulmonale embolectomie behoeven

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

#### Patiënten met actieve kanker

Patiënten met actieve kanker kunnen een hoog risico lopen op zowel veneuze trombo-embolie als bloedingen. Wanneer apixaban wordt overwogen voor behandeling van DVT of PE bij kankerpatiënten, dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt van de voordelen en de risico's (zie ook rubriek 4.3).

#### Patiënten met nierinsufficiëntie

##### *Pediatrische patiënten*

Pediatrische patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn niet onderzocht en mogen daarom geen apixaban krijgen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

##### *Volwassen patiënten*

Beperkte klinische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) tonen 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 van  $< 15$  ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, wordt apixaban niet aangeraden bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2).

#### Lichaamsgewicht

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

#### Patiënten met een leverfunctiestoornis

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie.

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 rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten met verhoogde leverenzymen ALAT/ASAT  $> 2 \times$  ULN of totaal bilirubine  $\geq 1,5 \times$  ULN werden van 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)

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-gp krijgen (zie rubriek 4.5).

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 behandeling van VTE dient apixaban niet te worden gebruikt omdat de werkzaamheid verminderd kan zijn.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling met sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp krijgen (zie rubriek 4.5).

#### 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 sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Er is bij pediatrische patiënten geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. De ondergenoemde interactiegegevens zijn verkregen bij volwassenen, en voor pediatrische patiënten moet rekening worden gehouden met de waarschuwingen in rubriek 4.4.

#### 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, claritromycine, 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 matig sterke 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. Claritromycine (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 knievervangingsoperatie, 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 specifieke omstandigheden bij het omzetten van

antistollingsbehandeling, wanneer ongefractioneerde heparine wordt gegeven in doses 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).

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 aPTT) 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 stollingstesten. 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).

Bij studie CV185325 zijn er geen klinisch belangrijke bloedingen gemeld voor de 12 pediatrische patiënten die dagelijks gelijktijdig werden behandeld met apixaban en  $\leq 165$  mg acetylsalicylzuur.

#### 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 door deze enzymen worden gemetaboliseerd. 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-gp-substraat, 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).

#### Pediatrische patiënten

Er is bij pediatrische patiënten geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. De bovengenoemde interactiegegevens zijn verkregen bij volwassenen, en voor pediatrische patiënten moet rekening worden gehouden met de waarschuwingen in rubriek 4.4.

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

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van apixaban bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van apixaban te vermijden tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of apixaban of metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat apixaban in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of met borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met apixaban moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### 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 een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### *Volwassen patiënten*

Apixaban is onderzocht in 7 klinische fase III-studies bij meer dan 21.000 patiënten: meer dan 5.000 patiënten in VTEp-studies, meer dan 11.000 patiënten in nvAF-studies en meer dan 4.000 patiënten in de VTE- (VTET)-behandelstudies, 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. enoxaparinestudies.

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) bij volwassenen voor VTEp, nvAF en VTET en bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot  $< 18$  jaar oud voor VTET en preventie van herhaalde VTE.

De frequenties van bijwerkingen die in tabel 2 voor pediatrische patiënten worden gemeld, zijn afgeleid van studie CV185325, waarin ze apixaban kregen voor de behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE.

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

Systeem/orgaanklasse	Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangings operatie hebben ondergaan (VTEp)	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) bij volwassen patiënten	Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>				
Anemie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Trombocytopenie	Soms	Soms	Vaak	Vaak

Systeem/orgaanklasse	Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangings operatie hebben ondergaan (VTEp)	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) bij volwassen patiënten	Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
Overgevoeligheid, allergisch oedeem en anafylaxie	Zelden	Soms	Soms	Vaak <sup>‡</sup>
Pruritus	Soms	Soms	Soms*	Vaak
Angio-oedeem	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Bloeding van de hersenen <sup>†</sup>	Niet bekend	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Oogaandoeningen</i>				
Ooghemorragie (waaronder conjunctivale hemorragie)	Zelden	Vaak	Soms	Niet bekend
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
Bloeding, hematoom	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Hypotensie (waaronder hypotensie a.g.v. een verrichting)	Soms	Vaak	Soms	Vaak
Intra-abdominale bloeding	Niet bekend	Soms	Niet bekend	Niet bekend
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
Epistaxis	Soms	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hemoptysis	Zelden	Soms	Soms	Niet bekend
Bloeding in het ademhalingsstelsel	Niet bekend	Zelden	Zelden	Niet bekend
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>				
Nausea	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale bloeding	Soms	Vaak	Vaak	Niet bekend
Hemorroidale bloeding	Niet bekend	Soms	Soms	Niet bekend
Mondbloeding	Niet bekend	Soms	Vaak	Niet bekend
Bloederige feces	Soms	Soms	Soms	Vaak
Rectale bloeding, bloedend tandvlees	Zelden	Vaak	Vaak	Vaak
Retroperitoneale bloeding	Niet bekend	Zelden	Niet bekend	Niet bekend

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangings operatie 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) bij volwassen patiënten</b>	<b>Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar</b>
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
Afwijkende leverfunctietest, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd bloedalkalinefosfatase, verhoogd bilirubine in bloed	Soms	Soms	Soms	Vaak
Verhoogd gammaglutamyltransferase	Soms	Vaak	Vaak	Niet bekend
Verhoogd alanineaminotransferase	Soms	Soms	Vaak	Vaak
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
Huiduitslag	Niet bekend	Soms	Vaak	Vaak
Alopecia	Zelden	Soms	Soms	Vaak
Erythema multiforme	Niet bekend	Zeër zelden	Niet bekend	Niet bekend
Cutane vasculitis	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
Spierbloeding	Zelden	Zelden	Soms	Niet bekend
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
Hematurie	Soms	Vaak	Vaak	Vaak
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
Abnormale vaginale bloedingen, urogenitale bloeding	Soms	Soms	Vaak	Zeër vaak <sup>§</sup>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
Bloeding op de toedieningsplaats	Niet bekend	Soms	Soms	Niet bekend
<i>Onderzoeken</i>				
Occult bloed positief	Niet bekend	Soms	Soms	Niet bekend

Systeem/orgaanklasse	Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangings operatie hebben ondergaan (VTEp)	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) bij volwassen patiënten	Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>				
Kneuzing	Vaak	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	Vaak
Traumatische hemorragie	Niet bekend	Soms	Soms	Niet bekend

\* Er waren geen gevallen van generaliseerde pruritus in CV185057 (langetermijnpreventie van VTE).

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

‡ Dit zijn onder andere anafylactische reactie, geneesmiddelenovergevoeligheid en overgevoeligheid.

§ Dit zijn onder andere zware menstruele bloeding, intermenstruele bloeding en vaginale bloeding.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid van apixaban is onderzocht in 1 klinisch fase I- en 3 klinische fase II/III-onderzoeken bij 970 patiënten. Hiervan kregen 568 patiënten één of meer doses apixaban met een gemiddelde totale blootstelling van respectievelijk 1, 24, 331 en 80 dagen (zie rubriek 5.1). De patiënten kregen een aan lichaamsgewicht aangepaste dosis van een bij de leeftijd passende vorm van apixaban.

Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van apixaban bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot < 18 jaar vergelijkbaar met dat bij volwassenen, en het was algemeen consistent tussen verschillende pediatrische leeftijdsgroepen.

De vaakst gemelde bijwerkingen bij pediatrische patiënten waren epistaxis en abnormale vaginale bloeding (zie tabel 2 voor het bijwerkingenprofiel en frequenties per indicatie).

Bij pediatrische patiënten werden epistaxis (zeer vaak), abnormale vaginale bloeding (zeer vaak), overgevoeligheid en anafylaxie (vaak), pruritus (vaak), hypotensie (vaak), bloederige feces (vaak), verhoogd aspartaataminotransferase (vaak), alopecia (vaak) en postprocedurele bloeding (vaak) vaker gemeld dan bij volwassenen die werden behandeld met apixaban, maar de frequentie bevond zich in dezelfde categorie als bij de pediatrische patiënten in de standaardzorg-arm; de enige uitzondering was abnormale vaginale bloeding, die in de standaardzorg-arm werd gemeld als vaak voorkomend. In alle gevallen behalve één werden hepatische transaminaseverhogingen gemeld bij pediatrische patiënten die gelijktijdig chemotherapie kregen voor een onderliggende maligniteit.

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 rubriek 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 (zie rubriek 4.4).

Bij gecontroleerde klinische studies had oraal toegediende apixaban bij gezonde volwassen 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 volwassen proefpersonen leidde het toedienen van geactiveerde kool 2 en 6 uur na het innemen van een 20 mg-dosis 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.

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

Voor situaties waarvoor omkering van de antistolling nodig is vanwege levensbedreigende of ongecontroleerde bloedingen, is een omkeermiddel voor factor-Xa-remmers (andexanet alfa) beschikbaar voor volwassenen (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 proefpersonen. 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.

Voor pediatrie patiënten is geen specifiek omkeermiddel (andexanet alfa) vastgesteld dat het farmacodynamisch effect van apixaban remt (raadpleeg de samenvatting van productkenmerken van andexanet alfa). Transfusie met vers bevroren plasma of toediening van protrombinecomplexconcentraten (PCC's) of recombinantfactor VIIa kan ook worden overwogen.

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



## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotica, 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). Bij volwassenen zijn de veranderingen die bij deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis worden waargenomen, 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-factor Xa-activiteit zoals duidelijk blijkt uit afname van de factor Xa-enzymactiviteit bij meerdere commerciële anti-factor Xa-tests, hoewel de resultaten per test verschilden. Resultaten van studies naar apixaban bij pediatrie patiënten geven aan dat het lineaire verband tussen apixabanconcentratie en AXA consistent is met het eerder gedocumenteerde verband bij volwassenen. Dit ondersteunt het gedocumenteerde werkingsmechanisme van apixaban als selectieve FXa-remmer. De hieronder gepresenteerde AXA-resultaten werden verkregen via het STA<sup>®</sup> Liquid Anti-Xa-apixaban-assay.

In de gewichtscategorieën 9 tot  $\geq 35$  kg in studie CV185155 lag het geometrisch gemiddelde (%CV) AXA<sub>min</sub> en AXA<sub>max</sub> tussen 27,1 (22,2) ng/ml en 71,9 (17,3) ng/ml, wat overeenkomt met het geometrisch gemiddelde (%CV) C<sub>minss</sub> en C<sub>maxss</sub> van 30,3 (22) ng/ml en 80,8 (16,8) ng/ml. De bereikte blootstellingen bij deze AXA-bereiken bij gebruik van het pediatrie doseringsregime waren vergelijkbaar met die bij volwassenen die tweemaal daags een dosis apixaban van 2,5 mg kregen.

In de gewichtscategorieën 6 tot  $\geq 35$  kg in studie CV185362 lag het geometrisch gemiddelde (%CV) AXA<sub>min</sub> en AXA<sub>max</sub> tussen 67,1 (30,2) ng/ml en 213 (41,7) ng/ml, wat overeenkomt met het geometrisch gemiddelde (%CV) C<sub>minss</sub> en C<sub>maxss</sub> van 71,3 (61,3) ng/ml en 230 (39,5) ng/ml. De bereikte blootstellingen bij deze AXA-bereiken bij gebruik van het pediatrie doseringsregime waren vergelijkbaar met die bij volwassenen die tweemaal daags een dosis apixaban van 5 mg kregen.

In de gewichtscategorieën 6 tot  $\geq 35$  kg in studie CV185325 lag het geometrisch gemiddelde (%CV) AXA<sub>min</sub> en AXA<sub>max</sub> tussen 47,1 (57,2) ng/ml en 146 (40,2) ng/ml, wat overeenkomt met het geometrisch gemiddelde (%CV) C<sub>minss</sub> en C<sub>maxss</sub> van 50 (54,5) ng/ml en 144 (36,9) ng/ml. De bereikte blootstellingen bij deze AXA-bereiken bij gebruik van het pediatrie doseringsregime waren vergelijkbaar met die bij volwassenen die tweemaal daags een dosis apixaban van 5 mg kregen.

De voorspelde steady-state blootstelling en anti-factor-Xa-activiteit voor de pediatrie studies suggereert dat de steady-state piek-dalfluctuatie in apixabanconcentraties en AXA-niveaus ongeveer het 3-voudige (min, max: 2,65-3,22) waren in de algemene populatie.

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

#### *Behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot < 18 jaar*

Studie CV185325 was een gerandomiseerde, open-label, multicenter studie met actieve controlegroep naar apixaban voor de behandeling van VTE bij pediatrische patiënten. Deze beschrijvende studie van werkzaamheid en veiligheid omvatte 217 pediatrische patiënten die een antistollingsbehandeling nodig hadden voor VTE en preventie van herhaalde VTE; 137 patiënten in leeftijdsgroep 1 (12 tot < 18 jaar), 44 patiënten in leeftijdsgroep 2 (2 tot < 12 jaar), 32 patiënten in leeftijdsgroep 3 (28 dagen tot < 2 jaar) en 4 patiënten in leeftijdsgroep 4 (geboorte tot < 28 dagen). De index-VTE werd bevestigd via beeldvorming en werd onafhankelijk vastgesteld. Voorafgaand aan de randomisatie werden patiënten behandeld met antistolling volgens de standaardzorg gedurende maximaal 14 dagen (gemiddelde (SD) behandelduur met antistolling volgens de standaardzorg voorafgaand aan de start van het studiegeneesmiddel was 4,8 (2,5) dagen, en 92,3% van de patiënten werd gestart bij  $\leq 7$  dagen). Patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar een voor de leeftijd geschikte formulering van apixaban (doses aangepast aan gewicht, equivalent met een oplaaddosis van tweemaal daags 10 mg gedurende 7 dagen, gevolgd door tweemaal daags 5 mg bij volwassenen) of standaardzorg. Bij patiënten van 2 tot < 18 jaar bestond de standaardzorg uit heparine met laag moleculair gewicht (LMWH), ongefractioneerde heparine (UFH) of vitamine K-antagonisten (VKA). Bij patiënten van 28 dagen tot < 2 jaar werd de standaardzorg beperkt tot heparine (UFH of LMWH). De hoofdbehandelfase duurde 42 tot 84 dagen bij patiënten van < 2 jaar en 84 dagen bij patiënten van > 2 jaar. Patiënten van 28 dagen tot < 18 jaar die werden gerandomiseerd naar apixaban, hadden de optie om de behandeling met apixaban nog 6 tot 12 weken langer voort te zetten in de uitbreidingsfase.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een samenstelling van alle door beeldvorming bevestigde en vastgestelde symptomatische en asymptomatische herhaalde VTE en VTE-gerelateerd overlijden. In beide behandelgroepen overleed geen enkele patiënt door VTE. In totaal hadden 4 (2,8%) patiënten in de apixabangroep en 2 (2,8%) patiënten in de standaardzorggroep ten minste 1 vastgesteld symptomatisch of asymptomatisch herhaald VTE-voorval.

De mediane blootstellingsduur in de 143 behandelde patiënten in de apixaban-arm was 84,0 dagen. Bij 67 (46,9%) patiënten was de blootstelling langer dan 84 dagen. Het primaire veiligheidseindpunt, een samenstelling van ernstige en CRNM-bloedingen, werd gezien bij 2 (1,4%) patiënten die apixaban kregen vs. 1 (1,4%) patiënt met standaardzorg, met een RR van 0,99 (95%-BI 0,1; 10,8). Dit betrof in alle gevallen een CRNM-bloeding. Bij 51 (35,7%) patiënten die apixaban kregen en bij 21 (29,6%) patiënten met standaardzorg werd een lichte bloeding gemeld met een RR van 1,19 (95%-BI 0,8; 1,8).

Ernstige bloeding werd gedefinieerd als een bloeding die voldoet aan één of meer van de volgende criteria: een (i) fatale bloeding; (ii) klinisch zichtbare bloeding die gepaard gaat met een daling van Hgb van ten minste 20 g/l (2 g/dl) in een periode van 24 uur; (iii) bloeding die retroperitoneaal, pulmonaal, of intracraniaal is of waarbij anderszins het centraal zenuwstelsel betrokken is; en (iv) bloeding waarvoor een chirurgische interventie in een operatiekamer nodig is (inclusief interventieradiologie).

CRNM-bloeding werd gedefinieerd als een bloeding die voldoet aan één of beide van de volgende criteria: (i) zichtbare bloeding waarvoor een bloedproduct wordt toegediend en die niet direct is toe te schrijven aan de onderliggende medische aandoening van de proefpersoon en (ii) bloeding waarvoor een medische of chirurgische interventie nodig is om hemostase te herstellen, anders dan in een operatiekamer.

Lichte bloeding werd gedefinieerd als een zichtbare bloeding of macroscopisch bewijs voor een bloeding die niet voldoet aan de bovenstaande criteria voor ernstige bloeding of klinisch relevante, niet-ernstige bloeding. Menstruatiebloeding werd geklassificeerd als een lichte bloeding en niet als een klinisch relevante, niet-ernstige bloeding.

Bij 53 patiënten die doorgingen naar de uitbreidingsfase en die met apixaban werden behandeld, werd geen voorval van symptomatische en asymptomatische herhaalde VTE of VTE-gerelateerd overlijden gemeld. Bij geen enkele patiënt in de uitbreidingsfase werd een vastgesteld voorval van ernstige bloeding of CRNM-bloeding gemeld. Acht (8/53; 15,1%) patiënten in de uitbreidingsfase hadden voorvallen van lichte bloeding.

In de apixabangroep overleden 3 patiënten en in de standaardzorggroep overleed 1 patiënt, en al deze sterfgevallen werden door de onderzoeker beoordeeld als niet behandelingsgerelateerd. Geen enkel van deze sterfgevallen was te wijten aan een VTE-voorval of bloeding volgens de vaststelling zoals uitgevoerd door de onafhankelijke beoordelingscommissie van voorvallen.

De veiligheidsdatabase voor apixaban bij pediatrie patiënten is gebaseerd op studie CV185325 voor de behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE, aangevuld met de PREVAPIX-ALL-studie en de SAXOPHONE-studie naar primaire profylaxe van VTE, en de studie CV185118 met eenmalige dosis. Deze omvat 970 pediatrie patiënten, van wie er 568 apixaban kregen.

Er is geen toelating van een pediatrie indicatie voor de primaire profylaxe van VTE.

*Preventie van VTE bij pediatrie patiënten met acute lymfoblastische leukemie of lymfoblastisch lymfoom (ALL, LL)*

In de PREVAPIX-ALL-studie werd een totaal van 512 patiënten in de leeftijd van  $\geq 1$  tot  $< 18$  met nieuw gediagnosticeerde ALL of LL, die inductiechemotherapie ondergingen met asparaginase via een centraal veneuze verblijfskatheter, in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar open-label tromboseprofylaxe met apixaban of de standaardzorg (zonder systemische antistollingsbehandeling). Apixaban werd toegediend overeenkomstig een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht, ontworpen om tot een blootstelling te komen die vergelijkbaar is met een blootstelling bij volwassenen die tweemaal daags 2,5 mg kregen (zie tabel 3). Apixaban werd verstrekt als een tablet van 2,5 mg, een tablet van 0,5 mg of een orale oplossing van 0,4 mg/ml. De mediane blootstellingsduur in de apixaban-arm was 25 dagen.

**Tabel 3: Dosering van apixaban in de PREVAPIX-ALL-studie**

Gewichtsbereik	Doseringsschema
6 tot $< 10,5$ kg	0,5 mg tweemaal daags
10,5 tot $< 18$ kg	1 mg tweemaal daags
18 tot $< 25$ kg	1,5 mg tweemaal daags
25 tot $< 35$ kg	2 mg tweemaal daags
$\geq 35$ kg	2,5 mg tweemaal daags

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een samenstelling van vastgestelde symptomatische en asymptomatische niet-fatale diepveneuze trombose, pulmonaire embolie, cerebrale veneuze sinustrombose en aan veneuze trombo-embolie gerelateerd overlijden. De incidentie van het primaire werkzaamheidseindpunt was 31 (12,1%) in de apixaban-arm versus 45 (17,6%) in de standaardzorg-arm. De relatieve risicovermindering bereikte geen significantie.

Veiligheidseindpunten werden vastgesteld in overeenstemming met ISTH-criteria. Het primaire veiligheidseindpunt, ernstige bloedingen, trad op bij 0,8% van de patiënten in elke behandelingsarm. CRNM-bloedingen traden op bij 11 patiënten (4,3%) in de apixaban-arm en 3 patiënten (1,2%) in de standaardzorg-arm. De meest voorkomende CRNM-bloeding die bijdroeg aan het verschil in behandeling, was epistaxis van lichte tot matige intensiteit. Niet-ernstige bloedingen traden op bij 37 patiënten in de apixaban-arm (14,5%) en 20 patiënten (7,8%) in de standaardzorg-arm.

*Preventie van trombo-embolie (TE) bij pediatrische patiënten met congenitale of verworven hartziekte*

SAXOPHONE was een in de verhouding van 2:1 gerandomiseerde open-label, multicenter vergelijkende studie van patiënten in de leeftijd van 28 dagen tot < 18 jaar met congenitale of verworven hartziekte die een antistollingsbehandeling behoeven. Patiënten kregen tromboseprofylaxe met apixaban of de standaardzorg met een vitamine K-antagonist of laag moleculair gewicht heparine. Apixaban werd toegediend overeenkomstig een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht, ontworpen om tot een blootstelling te komen die vergelijkbaar is met een blootstelling bij volwassenen die tweemaal daags een dosis van 5 mg kregen (zie tabel 4). Apixaban werd verstrekt als een tablet van 5 mg, een tablet van 0,5 mg of een drank van 0,4 mg/ml. De gemiddelde blootstellingsduur in de apixaban-arm was 331 dagen.

**Tabel 4: dosering van apixaban in de SAXOPHONE-studie**

Gewichtsbereik	Doseringsschema
6 tot < 9 kg	1 mg tweemaal daags
9 tot < 12 kg	1,5 mg tweemaal daags
12 tot < 18 kg	2 mg tweemaal daags
18 tot < 25 kg	3 mg tweemaal daags
25 tot < 35 kg	4 mg tweemaal daags
≥ 35 kg	5 mg tweemaal daags

Het primaire veiligheidseindpunt, een samenstelling van vastgestelde ernstige en CRNM-bloedingen zoals gedefinieerd door ISTH-criteria, trad op bij 1 (0,8%) van de 126 patiënten in de apixaban-arm en 3 (4,8%) van de 62 patiënten in de standaardzorg-arm. De secundaire veiligheidseindpunten van vastgestelde ernstige, CRNM- en alle bloedingen hadden een vergelijkbare incidentie tussen de twee behandelingsarmen. Het secundaire veiligheidseindpunt van staken met het geneesmiddel als gevolg van bijwerkingen, onverdraagzaamheid of bloedingen werd gemeld bij 7 (5,6%) proefpersonen in de apixaban-arm en 1 (1,6%) proefpersoon in de standaardzorg-arm. Bij geen van de patiënten in de beide behandelingsarmen werd een trombo-embolie gemeld. Er waren geen gevallen van overlijden in de beide behandelingsarmen.

Deze studie was prospectief opgezet als beschrijvende werkzaamheids- en veiligheidsstudie vanwege de verwachte lage incidentie van TE en bloedingen in deze populatie. Vanwege de waargenomen lage incidentie van TE in deze studie kon geen definitieve afweging van de risico's en voordelen worden gemaakt.

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Apixaban wordt snel geabsorbeerd en bereikt bij pediatrische patiënten een maximale concentratie ( $C_{\max}$ ) ongeveer 2 uur na toediening van één dosis.

Bij volwassenen is de absolute biologische beschikbaarheid van apixaban 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 ~20% CV en ~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 de blootstelling zoals waargenomen in andere klinische studies bij gezonde proefpersonen 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 volwassen mensen is ongeveer 87%. Het distributievolume ( $V_{ss}$ ) is ongeveer 21 liter.

### Biotransformatie en eliminatie

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

Bij volwassenen heeft apixaban een totale klaring van ongeveer 3,3 l/uur en een halfwaardetijd van ongeveer 12 uur.

Bij pediatrische patiënten heeft apixaban een totale schijnbare klaring van ongeveer 3,0 l/u.

Biotransformatie vindt voornamelijk plaats via O-demethylering en hydroxylering bij het 3-oxopiperidiny-gedeelte. 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-stofgerelateerde bestanddeel, zonder actieve circulerende metabolieten. Apixaban is een substraat van transporteiwitten, P-gp en borstkankerresistentieproteïne (BCRP).

### Nierinsufficiëntie

Bij pediatrische patiënten van  $\geq 2$  jaar wordt ernstige nierinsufficiëntie gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van minder dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak (BSA). In studie CV185325 zijn de drempels voor ernstige nierinsufficiëntie bij patiënten jonger dan 2 jaar per geslacht en postnatale leeftijd samengevat in tabel 5 hieronder; elke drempel komt overeen met een eGFR van  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA bij patiënten van  $\geq 2$  jaar.

**Tabel 5: eGFR-drempels om in aanmerking te komen voor studie CV185325**

Postnatale leeftijd (geslacht)	GFR-referentiebereik (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	eGFR-drempel* om in aanmerking te komen
1 week (jongens en meisjes)	41 ± 15	≥ 8
2-8 weken (jongens en meisjes)	66 ± 25	≥ 12
> 8 weken tot < 2 jaar (jongens en meisjes)	96 ± 22	≥ 22
2-12 jaar (jongens en meisjes)	133 ± 27	≥ 30
13-17 jaar (jongens)	140 ± 30	≥ 30
13-17 jaar (meisjes)	126 ± 22	≥ 30

\*De drempel om in aanmerking te komen voor deelname aan de CV185325-studie, waarbij de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) werd berekend volgens de bijgewerkte bedside Schwartz-vergelijking (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Deze protocoldrempel kwam overeen met de onderstaande eGFR waaronder een prospectieve patiënt werd verondersteld een “onvoldoende nierfunctie” te hebben die deelname aan studie CV185325 uitsloot. Elke drempel werd gedefinieerd als een eGFR van < 30% van 1 standaardafwijking (SD) onder het GFR-referentiebereik voor leeftijd en geslacht. De drempelwaarden voor patiënten van < 2 jaar komen overeen met een eGFR van < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, de conventionele definitie van ernstige nierinsufficiëntie bij patiënten van > 2 jaar.

Pediatrische patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid van ≤ 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> namen niet deel aan studie CV185325, terwijl degenen met lichte tot matige niveaus van nierinsufficiëntie (eGFR ≥ 30 tot < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) wel in aanmerking kwamen. Op basis van gegevens bij volwassenen en beperkte gegevens bij alle pediatrische patiënten die met apixaban zijn behandeld, is er geen dosisaanpassing nodig bij pediatrische patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Apixaban wordt niet aangeraden bij pediatriche patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Bij volwassenen had een verminderde nierfunctie 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-factor-Xa-activiteit.

Bij volwassen proefpersonen 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 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 apixaban te behandelen.

### Leverinsufficiëntie

Apixaban is niet onderzocht bij pediatriche patiënten met leverinsufficiëntie.

In een studie waarbij 8 volwassen proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie, Child-Pugh A score 5 (n = 6) en score 6 (n = 2), en 8 volwassen proefpersonen met matige leverinsufficiëntie, Child-Pugh B score 7 (n = 6) en score 8 (n = 2) en 16 gezonde controlepersonen werden vergeleken, 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

Bij pediatriche patiënten zijn geslachtverschillen in farmacokinetische eigenschappen niet onderzocht.

Bij volwassenen was de blootstelling aan apixaban ongeveer 18% hoger bij vrouwen dan bij mannen.

#### Etnische afkomst en ras

Bij pediatrie patiënten zijn verschillen in farmacokinetische eigenschappen in verband met etnische afkomst en ras niet onderzocht.

#### Lichaamsgewicht

De toediening van apixaban bij pediatrie patiënten is gebaseerd op een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht.

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

#### Verband tussen farmacokinetiek/farmacodynamiek

Bij volwassenen is het farmacokinetisch/farmacodynamisch verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en verschillende farmacodynamische eindpunten (anti-factor-Xa-activiteit [AXA], INR, PT, aPTT) beoordeeld na toediening van een breed scala aan doses (0,5 – 50 mg). De resultaten van de PK/PD-beoordeling van apixaban bij pediatrie patiënten wijzen eveneens op een lineair verband tussen de apixabanconcentratie en AXA. Dit is consistent met het eerder gedocumenteerde verband bij volwassenen.

### **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 toxiciteit bij herhaalde doseringen waren gerelateerd aan het farmacodynamische effect van apixaban op bloedstollingparameters. In de toxiciteitsonderzoeken 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**

#### Inhoud granulaat

Hypromellose (E464)

Suikerbolletjes (bestaande uit suikersiroop, maïszetmeel (E1450) en sucrose)

#### Capsuleomhulling

Gelatine (E441)

Titaniumdioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Zwarte drukinkt

Schellak (E904)

Propyleenglycol (E1520)

Zwart ijzeroxide

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Eenmaal gemengd met water of zuigelingenvoeding moet het vloeibare mengsel binnen 2 uur worden gebruikt.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Fles van HDPE (high-density polyethylene) met folie-inductieafdichting en een kindveilige polypropyleen dop verpakt in een doos.

Elke fles bevat 28 capsules die moeten worden geopend

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

Gedetailleerde instructies voor de bereiding en de toediening van de dosis vindt u in de gebruiksaanwijzing.

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/1/11/691/016



**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 0,5 mg omhuld granulaat in sachet  
Eliquis 1,5 mg omhuld granulaat in sachet  
Eliquis 2 mg omhuld granulaat in sachet

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Eliquis 0,5 mg omhuld granulaat in sachet

Elk sachet bevat 1 stuks omhuld granulaat van 0,5 mg apixaban.

### *Hulpstof(fen) met bekend effect*

Elk sachet bevat 10 mg lactose (zie rubriek 4.4).

### Eliquis 1,5 mg omhuld granulaat in sachet

Elk sachet bevat 3 stuks omhuld granulaat van 0,5 mg (1,5 mg) apixaban.

### *Hulpstof(fen) met bekend effect*

Elk sachet bevat 30 mg lactose (zie rubriek 4.4).

### Eliquis 2,0 mg omhuld granulaat in sachet

Elk sachet bevat 4 stuks omhuld granulaat van 0,5 mg (2 mg) apixaban.

### *Hulpstof(fen) met bekend effect*

Elk sachet bevat 40 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Omhuld granulaat van 0,5 mg per stuk, verpakt in sachets met 0,5, 1,5 en 2 mg.  
Roze kleur en ronde vorm (diameter 3 mm).

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot < 18 jaar.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

#### Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 5 kg < 35 kg

Behandeling met apixaban van pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar moet worden gestart na ten minste 5 dagen initiële parenterale antistollingstherapie (zie rubriek 5.1).

De aanbevolen dosis apixaban is gebaseerd op het gewicht van de patiënt zoals weergegeven in tabel 1. De dosis moet in de loop van de behandeling worden aangepast volgens de gewichtscategorie. Voor patiënten met een gewicht van  $\geq 35$  kg kunnen Eliquis filmomhulde tabletten van 2,5 mg en 5 mg tweemaal daags worden toegediend, zonder de maximale dagelijkse dosering te overschrijden. Raadpleeg de samenvatting van productkenmerken van de Eliquis filmomhulde tabletten van 2,5 mg en 5 mg voor doseringsinstructies.

Voor een gewicht dat niet in de doseringstabel staat, kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

**Tabel 1: Dosisaanbevelingen voor behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten per gewicht in kg**

Farmaceutische vormen	Lichaams-gewicht (kg)	Dag 1-7		Dag 8 en daarna	
		Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosis	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosis
Granulaat in capsules die moeten worden geopend 0,15 mg	4 tot < 5	0,6 mg tweemaal daags	1,2 mg	0,3 mg tweemaal daags	0,6 mg
Omhuld granulaat in sachet 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	5 tot < 6	1 mg tweemaal daags	2 mg	0,5 mg tweemaal daags	1 mg
	6 tot < 9	2 mg tweemaal daags	4 mg	1 mg tweemaal daags	2 mg
	9 tot < 12	3 mg tweemaal daags	6 mg	1,5 mg tweemaal daags	3 mg
	12 tot < 18	4 mg tweemaal daags	8 mg	2 mg tweemaal daags	4 mg
	18 tot < 25	6 mg tweemaal daags	12 mg	3 mg tweemaal daags	6 mg
	25 tot < 35	8 mg tweemaal daags	16 mg	4 mg tweemaal daags	8 mg
Filmomhulde tabletten 2,5 mg en 5,0 mg	≥ 35	10 mg tweemaal daags	20 mg	5 mg tweemaal daags	10 mg

Op basis van VTE-behandelrichtlijnen voor pediatrische patiënten dient de duur van de totale behandeling per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel en het risico op bloedingen (zie rubriek 4.4).

#### Gemiste dosis

Een gemiste ochtenddosis moet direct worden ingenomen zodra dit wordt opgemerkt, en kan tegelijk met de avonddosis worden ingenomen. Een gemiste avonddosis mag alleen nog dezelfde avond worden ingenomen. Een patiënt mag niet de volgende ochtend twee doses innemen. De volgende dag moet de patiënt doorgaan met het innemen van de gebruikelijke dosis tweemaal daags, zoals aanbevolen.

#### 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 is.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten.

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  $INR \geq 2$  is.

### Nierinsufficiëntie

#### *Volwassen patiënten*

Bij volwassen 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 (zie boven, de subrubriek Dosisverlaging). In de afwezigheid van andere criteria voor dosisreductie (leeftijd, lichaamsgewicht) is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Bij volwassen 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 van  $< 15$  ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, wordt apixaban niet aangeraden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Pediatrische populatie*

Op basis van gegevens bij volwassenen en beperkte gegevens bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.2) is geen dosisaanpassing nodig bij pediatrische patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Apixaban wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

### Leverinsufficiëntie

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie.

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 rubriek 4.4 en 5.2).

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

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

#### Lichaamsgewicht

De toediening van apixaban bij pediatrie patiënten is gebaseerd op een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2).

#### Geslacht

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

#### Pediatrie patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van Eliquis bij pediatrie patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld voor andere indicaties dan de behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van herhaalde VTE. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor neonaten of voor andere indicaties (zie ook rubriek 5.1). Daarom wordt Eliquis niet aanbevolen voor gebruik bij neonaten en pediatrie patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar voor andere indicaties dan de behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE.

De veiligheid en werkzaamheid van Eliquis bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld voor de indicatie van preventie van trombo-embolie. De momenteel beschikbare gegevens over de preventie van trombo-embolie worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik

Elk sachet is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eliquis omhuld granulaat moet worden gemengd met water, zuigelingenvoeding, appelsap of appelmoes zoals beschreven in de gebruiksaanwijzing. Het vloeibare mengsel moet binnen 2 uur worden toegediend. In appelmoes moet het mengsel onmiddellijk worden toegediend. Bij patiënten die moeite hebben met slikken, kan het vloeibare mengsel worden toegediend via een maagsonde of een nasogastrische sonde.

Gedetailleerde instructies voor het gebruik van dit geneesmiddel vindt u in de gebruiksaanwijzing.

### **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 etexilaat 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 rubriek 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).

Voor volwassenen is een specifiek omkeermiddel (andexanet alfa) beschikbaar dat het farmacodynamisch effect van apixaban remt. De veiligheid en werkzaamheid hiervan zijn echter niet vastgesteld bij pediatrische patiënten (raadpleeg de samenvatting van productkenmerken van andexanet alfa). Transfusie met vers bevroren plasma of toediening van protrombinecomplexconcentraten (PCC's) of recombinantfactor VIIa kan ook worden overwogen. Er is op dit moment echter geen klinische ervaring met het gebruik van 4-factor-PCC-producten om bloedingen terug te draaien bij pediatrische en volwassen patiënten die apixaban hebben gekregen.

##### Interactie 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).

Voorzichtigheid 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.

Bij studie CV185325 zijn er geen klinisch belangrijke bloedingen gemeld voor de 12 pediatrische patiënten die dagelijks gelijktijdig werden behandeld met apixaban en  $\leq 165$  mg acetylsalicylzuur.

##### Patiënten met een prothetische hartklep

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met een prothetische hartklep. Het gebruik van apixaban wordt daarom niet aanbevolen.

##### 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-bèta 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, hoeft de behandeling met apixaban 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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de timing van de plaatsing of verwijdering van een neuraxiale katheter bij pediatrie patiënten terwijl ze apixaban gebruiken. Staak in dergelijke gevallen apixaban en overweeg een kortwerkend parenteraal antistollingsmiddel.

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 blaasdisfunctie). 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.

Hemodynamisch instabiele PE-patiënten of patiënten die trombolyse 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 trombolyse of pulmonale embolectomie ondergaan, omdat de veiligheid en werkzaamheid van apixaban niet zijn vastgesteld in deze klinische situaties.

#### Patiënten met actieve kanker

Patiënten met actieve kanker kunnen een hoog risico lopen op zowel veneuze trombo-embolie als bloedingen. Wanneer apixaban wordt overwogen voor behandeling van DVT of PE bij kankerpatiënten, dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt van de voordelen en de risico's (zie ook rubriek 4.3).

#### Patiënten met nierinsufficiëntie

##### *Pediatrische patiënten*

Pediatrische patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn niet onderzocht en mogen daarom geen apixaban krijgen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

##### *Volwassen patiënten*

Beperkte klinische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) tonen 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 van  $< 15$  ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, wordt apixaban niet aangeraden bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2).

#### Lichaamsgewicht

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

#### Patiënten met een leverfunctiestoornis

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie.



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 rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten met verhoogde leverenzymen ALAT/ASAT  $> 2 \times$  ULN of totaal bilirubine  $\geq 1,5 \times$  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)

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-gp krijgen (zie rubriek 4.5).

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 behandeling van VTE dient apixaban niet te worden gebruikt omdat de werkzaamheid verminderd kan zijn.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling met sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp krijgen (zie rubriek 4.5).

#### 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 aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per stuks omhuld granulaat, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

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

Er is bij pediatrische patiënten geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De ondergenoemde interactiegegevens zijn verkregen bij volwassenen, en voor pediatrische patiënten moet rekening worden gehouden met de waarschuwingen in rubriek 4.4.

#### 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, claritromycine, 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 matig sterke 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. Claritromycine (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 specifieke omstandigheden bij het omzetten van antistollingsbehandeling, wanneer ongefractioneerde heparine wordt gegeven in doses 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 aPTT) 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 stollingstesten. 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).

Bij studie CV185325 zijn er geen klinisch belangrijke bloedingen gemeld voor de 12 pediatrische patiënten die dagelijks gelijktijdig werden behandeld met apixaban en  $\leq 165$  mg acetylsalicylzuur.

### 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 µM. 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-gp-substraat, 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).

#### *Pediatrische patiënten*

Er is bij pediatrische patiënten geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. De bovengenoemde interactiegegevens zijn verkregen bij volwassenen, en voor pediatrische patiënten moet rekening worden gehouden met de waarschuwingen in rubriek 4.4.

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

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van apixaban bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van apixaban te vermijden tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of apixaban of metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat apixaban in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of met borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met apixaban moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### 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 een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### *Volwassen patiënten*

Apixaban is onderzocht in 7 klinische fase III-studies bij meer dan 21.000 patiënten: meer dan 5.000 patiënten in VTEp-studies, meer dan 11.000 patiënten in nvAF-studies en meer dan 4.000 patiënten in de VTE- (VTEt)-behandelstudies, 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. enoxaparinestudies.

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) bij volwassenen voor VTEp, nvAF en VTEt en bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot  $< 18$  jaar oud voor VTEt en preventie van herhaalde VTE.

De frequenties van bijwerkingen die in tabel 2 voor pediatrische patiënten worden gemeld, zijn afgeleid van studie CV185325, waarin ze apixaban kregen voor de behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE:

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

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangings-operatie 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) bij volwassen patiënten</b>	<b>Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar</b>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>				
Anemie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Trombocytopenie	Soms	Soms	Vaak	Vaak
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
Overgevoeligheid, allergisch oedeem en anafylaxie	Zelden	Soms	Soms	Vaak <sup>†</sup>
Pruritus	Soms	Soms	Soms*	Vaak
Angio-oedeem	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Bloeding van de hersenen <sup>†</sup>	Niet bekend	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Oogaandoeningen</i>				
Ooghemorragie (waaronder conjunctivale hemorragie)	Zelden	Vaak	Soms	Niet bekend
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
Bloeding, hematoom	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Hypotensie (waaronder hypotensie a.g.v. een verrichting)	Soms	Vaak	Soms	Vaak
Intra-abdominale bloeding	Niet bekend	Soms	Niet bekend	Niet bekend
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
Epistaxis	Soms	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hemoptysis	Zelden	Soms	Soms	Niet bekend
Bloeding in het ademhalingsstelsel	Niet bekend	Zelden	Zelden	Niet bekend

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangingsoperatie 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) bij volwassen patiënten</b>	<b>Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar</b>
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
Nausea	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale bloeding	Soms	Vaak	Vaak	Niet bekend
Hemorroidale bloeding	Niet bekend	Soms	Soms	Niet bekend
Mondbloeding	Niet bekend	Soms	Vaak	Niet bekend
Bloederige feces	Soms	Soms	Soms	Vaak
Rectale bloeding, bloedend tandvlees	Zelden	Vaak	Vaak	Vaak
Retroperitoneale bloeding	Niet bekend	Zelden	Niet bekend	Niet bekend
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
Afwijkende leverfunctietest, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd bloedalkalinefosfatase, verhoogd bilirubine in bloed	Soms	Soms	Soms	Vaak
Verhoogd gammaglutamyltransferase	Soms	Vaak	Vaak	Niet bekend
Verhoogd alanineaminotransferase	Soms	Soms	Vaak	Vaak
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
Huiduitslag	Niet bekend	Soms	Vaak	Vaak
Alopecia	Zelden	Soms	Soms	Vaak
Erythema multiforme	Niet bekend	Zeer zelden	Niet bekend	Niet bekend
Cutane vasculitis	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
Spierbloeding	Zelden	Zelden	Soms	Niet bekend
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
Hematurie	Soms	Vaak	Vaak	Vaak

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangings-operatie 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) bij volwassen patiënten</b>	<b>Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar</b>
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
Abnormale vaginale bloedingen, urogenitale bloeding	Soms	Soms	Vaak	Zeer vaak <sup>§</sup>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
Bloeding op de toedieningsplaats	Niet bekend	Soms	Soms	Niet bekend
<i>Onderzoeken</i>				
Occult bloed positief	Niet bekend	Soms	Soms	Niet bekend
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>				
Kneuzing	Vaak	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	Vaak
Traumatische hemorragie	Niet bekend	Soms	Soms	Niet bekend

\* Er waren geen gevallen van gegeneraliseerde pruritus in CV185057 (langetermijnpreventie van VTE).

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

‡ Dit zijn onder andere anafylactische reactie, geneesmiddelenovergevoeligheid en overgevoeligheid.

§ Dit zijn onder andere zware menstruele bloeding, intermenstruele bloeding, en vaginale bloeding.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid van apixaban is onderzocht in 1 klinisch fase I- en 3 klinische fase II/III-onderzoeken bij 970 patiënten. Hiervan kregen 568 patiënten één of meer doses apixaban met een gemiddelde totale blootstelling van respectievelijk 1, 24, 331 en 80 dagen (zie rubriek 5.1). De patiënten kregen een aan lichaamsgewicht aangepaste dosis van een bij de leeftijd passende vorm van apixaban.



Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van apixaban bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot < 18 jaar vergelijkbaar met dat bij volwassenen, en het was algemeen consistent tussen verschillende pediatrische leeftijdsgroepen.

De vaakst gemelde bijwerkingen bij pediatrische patiënten waren epistaxis en abnormale vaginale bloeding (zie tabel 2 voor het bijwerkingenprofiel en frequenties per indicatie).

Bij pediatrische patiënten werden epistaxis (zeer vaak), abnormale vaginale bloeding (zeer vaak), overgevoeligheid en anafylaxie (vaak), pruritus (vaak), hypotensie (vaak), bloederige feces (vaak), verhoogd aspartaataminotransferase (vaak), alopecia (vaak) en postprocedurele bloeding (vaak) vaker gemeld dan bij volwassenen die werden behandeld met apixaban, maar de frequentie bevond zich in dezelfde categorie als bij de pediatrische patiënten in de standaardzorg-arm; de enige uitzondering was abnormale vaginale bloeding, die in de standaardzorg-arm werd gemeld als vaak voorkomend. In alle gevallen behalve één werden hepatische transaminaseverhogingen gemeld bij pediatrische patiënten die gelijktijdig chemotherapie kregen voor een onderliggende maligniteit.

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 rubriek 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 Appendix 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 (zie rubriek 4.4).

Bij gecontroleerde klinische studies had oraal toegediende apixaban bij gezonde volwassen 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 volwassen proefpersonen leidde het toedienen van geactiveerde kool 2 en 6 uur na het innemen van een 20 mg-dosis 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.

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

Voor situaties waarvoor omkering van de antistolling nodig is vanwege levensbedreigende of ongecontroleerde bloedingen, is een omkeermiddel voor factor-Xa-remmers (andexanet alfa)

beschikbaar voor volwassenen (zie rubriek 4.4). 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 proefpersonen. 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.

Voor pediatrie patiënten is geen specifiek omkeermiddel (andexanet alfa) vastgesteld dat het farmacodynamisch effect van apixaban remt (raadpleeg de samenvatting van productkenmerken van andexanet alfa). Transfusie met vers bevroren plasma of toediening van protrombinecomplexconcentraten (PCC's) of recombinantfactor VIIa kan ook worden overwogen.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotica, 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). Bij volwassenen zijn de veranderingen die bij deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis worden waargenomen, 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-factor Xa-activiteit zoals duidelijk blijkt uit afname van de factor Xa-enzymactiviteit bij meerdere commerciële anti-factor Xa-tests, hoewel de resultaten per test verschillen. Resultaten van studies naar apixaban bij pediatrie patiënten geven aan dat het lineaire verband tussen apixabanconcentratie en AXA consistent is met het eerder gedocumenteerde verband bij volwassenen. Dit ondersteunt het gedocumenteerde werkingsmechanisme van apixaban als selectieve FXa-remmer. De hieronder gepresenteerde AXA-resultaten werden verkregen via het STA<sup>®</sup> Liquid Anti-Xa-apixaban-assay.

In de gewichtscategorieën 9 tot  $\geq 35$  kg in studie CV185155 lag het geometrisch gemiddelde (%CV) AXA<sub>min</sub> en AXA<sub>max</sub> tussen 27,1 (22,2) ng/ml en 71,9 (17,3) ng/ml, wat overeenkomt met het geometrisch gemiddelde (%CV) C<sub>minss</sub> en C<sub>maxss</sub> van 30,3 (22) ng/ml en 80,8 (16,8) ng/ml. De bereikte

blootstellingen bij deze AXA-bereiken bij gebruik van het pediatrische doseringsregime waren vergelijkbaar met die bij volwassenen die tweemaal daags een dosis apixaban van 2,5 mg kregen.

In de gewichtscategorieën 6 tot  $\geq 35$  kg in studie CV185362 lag het geometrisch gemiddelde (%CV)  $AXA_{min}$  en  $AXA_{max}$  tussen 67,1 (30,2) ng/ml en 213 (41,7) ng/ml, wat overeenkomt met het geometrisch gemiddelde (%CV)  $C_{minss}$  en  $C_{maxss}$  van 71,3 (61,3) ng/ml en 230 (39,5) ng/ml. De bereikte blootstellingen bij deze AXA-bereiken bij gebruik van het pediatrische doseringsregime waren vergelijkbaar met die bij volwassenen die tweemaal daags een dosis apixaban van 5 mg kregen.

In de gewichtscategorieën 6 tot  $\geq 35$  kg in studie CV185325 lag het geometrisch gemiddelde (%CV)  $AXA_{min}$  en  $AXA_{max}$  tussen 47,1 (57,2) ng/ml en 146 (40,2) ng/ml, wat overeenkomt met het geometrisch gemiddelde (%CV)  $C_{minss}$  en  $C_{maxss}$  van 50 (54,5) ng/ml en 144 (36,9) ng/ml. De bereikte blootstellingen bij deze AXA-bereiken bij gebruik van het pediatrische doseringsregime waren vergelijkbaar met die bij volwassenen die tweemaal daags een dosis apixaban van 5 mg kregen.

De voorspelde steady-state blootstelling en anti-factor-Xa-activiteit voor de pediatrische studies suggereert dat de steady-state piek-dalfluctuatie in apixabanconcentraties en AXA-niveaus ongeveer het 3-voudige (min, max: 2,65-3,22) waren in de algemene populatie.

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

##### *Behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot < 18 jaar*

Studie CV185325 was een gerandomiseerde, open-label, multicenter studie met actieve controlegroep naar apixaban voor de behandeling van VTE bij pediatrische patiënten. Deze beschrijvende studie van werkzaamheid en veiligheid omvatte 217 pediatrische patiënten die een antistollingsbehandeling nodig hadden voor VTE en preventie van herhaalde VTE; 137 patiënten in leeftijdsgroep 1 (12 tot < 18 jaar), 44 patiënten in leeftijdsgroep 2 (2 tot < 12 jaar), 32 patiënten in leeftijdsgroep 3 (28 dagen tot < 2 jaar) en 4 patiënten in leeftijdsgroep 4 (geboorte tot < 28 dagen). De index-VTE werd bevestigd via beeldvorming en werd onafhankelijk vastgesteld. Voorafgaand aan de randomisatie werden patiënten behandeld met antistolling volgens de standaardzorg gedurende maximaal 14 dagen (gemiddelde (SD) behandelduur met antistolling volgens de standaardzorg voorafgaand aan de start van het studiegeneesmiddel was 4,8 (2,5) dagen, en 92,3% van de patiënten werd gestart bij  $\leq 7$  dagen). Patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar een voor de leeftijd geschikte formulering van apixaban (doses aangepast aan gewicht, equivalent met een oplaaddosis van tweemaal daags 10 mg gedurende 7 dagen, gevolgd door tweemaal daags 5 mg bij volwassenen) of standaardzorg. Bij patiënten van 2 tot < 18 jaar bestond de standaardzorg uit heparine met laag moleculair gewicht (LMWH), ongefractioneerde heparine (UFH) of vitamine K-antagonisten (VKA). Bij patiënten van 28 dagen tot < 2 jaar werd de standaardzorg beperkt tot heparine (UFH of LMWH). De hoofdbehandelfase duurde 42 tot 84 dagen bij patiënten van < 2 jaar en 84 dagen bij patiënten van > 2 jaar. Patiënten van 28 dagen tot < 18 jaar die werden gerandomiseerd naar apixaban, hadden de optie om de behandeling met apixaban nog 6 tot 12 weken langer voort te zetten in de uitbreidingsfase.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een samenstelling van alle door beeldvorming bevestigde en vastgestelde symptomatische en asymptomatische herhaalde VTE en VTE-gerelateerd overlijden. In beide behandelgroepen overleed geen enkele patiënt door VTE. In totaal hadden 4 (2,8%) patiënten in de apixabangroep en 2 (2,8%) patiënten in de standaardzorggroep ten minste 1 vastgesteld symptomatisch of asymptomatisch herhaald VTE-voorval.

De mediane blootstellingsduur in de 143 behandelde patiënten in de apixaban-arm was 84,0 dagen. Bij 67 (46,9%) patiënten was de blootstelling langer dan 84 dagen. Het primaire veiligheidseindpunt, een samenstelling van ernstige en CRNM-bloedingen, werd gezien bij 2 (1,4%) patiënten die apixaban

kregen vs. 1 (1,4%) patiënt met standaardzorg, met een RR van 0,99 (95%-BI 0,1; 10,8). Dit betrof in alle gevallen een CRNM-bloeding. Bij 51 (35,7%) patiënten die apixaban kregen en bij 21 (29,6%) patiënten met standaardzorg werd een lichte bloeding gemeld met een RR van 1,19 (95%-BI 0,8; 1,8).

Ernstige bloeding werd gedefinieerd als een bloeding die voldoet aan één of meer van de volgende criteria: een (i) fatale bloeding; (ii) klinisch zichtbare bloeding die gepaard gaat met een daling van Hgb van ten minste 20 g/l (2 g/dl) in een periode van 24 uur; (iii) bloeding die retroperitoneaal, pulmonaal, of intracraniaal is of waarbij anderszins het centraal zenuwstelsel betrokken is; en (iv) bloeding waarvoor een chirurgische interventie in een operatiekamer nodig is (inclusief interventieradiologie).

CRNM-bloeding werd gedefinieerd als een bloeding die voldoet aan één of beide van de volgende criteria: (i) zichtbare bloeding waarvoor een bloedproduct wordt toegediend en die niet direct is toe te schrijven aan de onderliggende medische aandoening van de proefpersoon en (ii) bloeding waarvoor een medische of chirurgische interventie nodig is om hemostase te herstellen, anders dan in een operatiekamer.

Lichte bloeding werd gedefinieerd als een zichtbare bloeding of macroscopisch bewijs voor een bloeding die niet voldoet aan de bovenstaande criteria voor ernstige bloeding of klinisch relevante, niet-ernstige bloeding. Menstruatiebloeding werd geklassificeerd als een lichte bloeding en niet als een klinisch relevante, niet-ernstige bloeding.

Bij 53 patiënten die doorgingen naar de uitbreidingsfase en die met apixaban werden behandeld, werd geen voorval van symptomatische en asymptomatische herhaalde VTE of VTE-gerelateerd overlijden gemeld. Bij geen enkele patiënt in de uitbreidingsfase werd een vastgesteld voorval van ernstige bloeding of CRNM-bloeding gemeld. Acht (8/53; 15,1%) patiënten in de uitbreidingsfase hadden voorvallen van lichte bloeding.

In de apixabangroep overleden 3 patiënten en in de standaardzorggroep overleed 1 patiënt, en al deze sterfgevallen werden door de onderzoeker beoordeeld als niet behandelingsgerelateerd. Geen enkel van deze sterfgevallen was te wijten aan een VTE-voorval of bloeding volgens de vaststelling zoals uitgevoerd door de onafhankelijke beoordelingscommissie van voorvallen.

De veiligheidsdatabase voor apixaban bij pediatrie patiënten is gebaseerd op studie CV185325 voor de behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE, aangevuld met de PREVAPIX-ALL-studie en de SAXOPHONE-studie naar primaire profylaxe van VTE, en de studie CV185118 met eenmalige dosis. Deze omvat 970 pediatrie patiënten, van wie er 568 apixaban kregen.

Er is geen toelating van een pediatrie indicatie voor de primaire profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE).

#### *Preventie van VTE bij pediatrie patiënten met acute lymfoblastische leukemie of lymfoblastisch lymfoom (ALL, LL)*

In de PREVAPIX-ALL-studie werd een totaal van 512 patiënten in de leeftijd van  $\geq 1$  tot  $< 18$  met nieuw gediagnosticeerde ALL of LL die inductiechemotherapie ondergingen met asparaginase via een centraal veneuze verblijfskatheter, in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar open-label tromboseprofylaxe met apixaban of de standaardzorg (zonder systemische antistollingsbehandeling). Apixaban werd toegediend overeenkomstig een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht, ontworpen om tot een blootstelling te komen die vergelijkbaar is met een blootstelling bij volwassenen die tweemaal daags 2,5 mg kregen (zie tabel 3). Apixaban werd verstrekt als een tablet van 2,5 mg, een tablet van 0,5 mg of een orale oplossing van 0,4 mg/ml. De mediane blootstellingsduur in de apixaban-arm was 25 dagen.

**Tabel 3: Dosering van apixaban in de PREVAPIX-ALL-studie**

Gewichtsbereik	Doseringsschema
6 tot < 10,5 kg	0,5 mg tweemaal daags
10,5 tot < 18 kg	1 mg tweemaal daags
18 tot < 25 kg	1,5 mg tweemaal daags
25 tot < 35 kg	2 mg tweemaal daags
≥ 35 kg	2,5 mg tweemaal daags

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een samenstelling van vastgestelde symptomatische en asymptomatische niet-fatale diepveneuze trombose, pulmonaire embolie, cerebrale veneuze sinustrombose en aan veneuze trombo-embolie gerelateerd overlijden. De incidentie van het primaire werkzaamheidseindpunt was 31 (12,1%) in de apixaban-arm versus 45 (17,6%) in de standaardzorg-arm. De relatieve risicovermindering bereikte geen significantie.

Veiligheidseindpunten werden vastgesteld in overeenstemming met ISTH-criteria. Het primaire veiligheidseindpunt, ernstige bloedingen, trad op bij 0,8% van de patiënten in elke behandelingsarm. CRNM-bloedingen traden op bij 11 patiënten (4,3%) in de apixaban-arm en 3 patiënten (1,2%) in de standaardzorg-arm. De meest voorkomende CRNM-bloeding die bijdroeg aan het verschil in behandeling was epistaxis van lichte tot matige intensiteit. Niet-ernstige bloedingen traden op bij 37 patiënten in de apixaban-arm (14,5%) en 20 patiënten (7,8%) in de standaardzorg-arm.

*Preventie van trombo-embolie (TE) bij pediatrische patiënten met congenitale of verworven hartziekte* SAXOPHONE was een in de verhouding van 2:1 gerandomiseerde open-label, multicenter vergelijkende studie van patiënten in de leeftijd van 28 dagen tot < 18 jaar met congenitale of verworven hartziekte die een antistollingsbehandeling behoeven. Patiënten kregen tromboseprofylaxe met apixaban of de standaardzorg met een vitamine K-antagonist of laag moleculair gewicht heparine. Apixaban werd toegediend overeenkomstig een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht, ontworpen om tot een blootstelling te komen die vergelijkbaar is met een blootstelling bij volwassenen die tweemaal daags een dosis van 5 mg kregen (zie tabel 4). Apixaban werd verstrekt als een tablet van 5 mg, een tablet van 0,5 mg of een drank van 0,4 mg/ml. De gemiddelde blootstellingsduur in de apixaban-arm was 331 dagen.

**Tabel 4: Dosering van apixaban in de SAXOPHONE-studie**

Gewichtsbereik	Doseringsschema
6 tot < 9 kg	1 mg tweemaal daags
9 tot < 12 kg	1,5 mg tweemaal daags
12 tot < 18 kg	2 mg tweemaal daags
18 tot < 25 kg	3 mg tweemaal daags
25 tot < 35 kg	4 mg tweemaal daags
≥ 35 kg	5 mg tweemaal daags

Het primaire veiligheidseindpunt, een samenstelling van vastgestelde ernstige en CRNM-bloedingen zoals gedefinieerd door ISTH-criteria, trad op bij 1 (0,8%) van de 126 patiënten in de apixaban-arm en 3 (4,8%) van de 62 patiënten in de standaardzorg-arm. De secundaire veiligheidseindpunten van vastgestelde ernstige, CRNM- en alle bloedingen hadden een vergelijkbare incidentie tussen de twee behandelingsarmen. Het secundaire veiligheidseindpunt van staken met het geneesmiddel als gevolg van bijwerkingen, onverdraagzaamheid of bloedingen werd gemeld bij 7 (5,6%) proefpersonen in de apixaban-arm en 1 (1,6%) proefpersoon in de standaardzorg-arm. Bij geen van de patiënten in de beide behandelingsarmen werd een trombo-embolie gemeld. Er waren geen gevallen van overlijden in de beide behandelingsarmen.

Deze studie was prospectief opgezet als beschrijvende werkzaamheids- en veiligheidsstudie vanwege de verwachte lage incidentie van TE en bloedingen in deze populatie. Vanwege de waargenomen lage

incidentie van TE in deze studie kon geen definitieve afweging van de risico's en voordelen worden gemaakt.

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Apixaban wordt snel geabsorbeerd en bereikt bij pediatrische patiënten een maximale concentratie ( $C_{\max}$ ) ongeveer 2 uur na toediening van één dosis.

Bij volwassenen is de absolute biologische beschikbaarheid van apixaban 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 van  $\geq 25$  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 ~20% CV en ~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 de blootstelling die was waargenomen in andere klinische studies bij gezonde proefpersonen 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

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

### Biotransformatie en eliminatie

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

Bij volwassenen heeft apixaban een totale klaring van ongeveer 3,3 l/uur en een halfwaardetijd van ongeveer 12 uur. Bij pediatrische patiënten heeft apixaban een totale schijnbare klaring van ongeveer 3,0 l/u.

Biotransformatie vindt voornamelijk plaats via O-demethylering en hydroxylering bij het 3-oxopiperidinyl-gedeelte. 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-stofgerelateerde bestanddeel, zonder actieve circulerende metabolieten. Apixaban is een substraat van transporteiwitten, P-gp en borstkankerresistentieproteïne (BCRP).

#### Nierinsufficiëntie

Bij pediatrie patiënten van  $\geq 2$  jaar wordt ernstige nierinsufficiëntie gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van minder dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak (BSA). In studie CV185325 zijn de drempels voor ernstige nierinsufficiëntie bij patiënten jonger dan 2 jaar per geslacht en postnatale leeftijd samengevat in tabel 5 hieronder; elke drempel komt overeen met een eGFR van  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA bij patiënten van  $\geq 2$  jaar.

**Tabel 5: eGFR-drempels om in aanmerking te komen voor studie CV185325**

Postnatale leeftijd (geslacht)	GFR-referentiebereik (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	eGFR-drempel* om in aanmerking te komen
1 week (jongens en meisjes)	41 ± 15	$\geq 8$
2-8 weken (jongens en meisjes)	66 ± 25	$\geq 12$
> 8 weken tot < 2 jaar (jongens en meisjes)	96 ± 22	$\geq 22$
2-12 jaar (jongens en meisjes)	133 ± 27	$\geq 30$
13-17 jaar (jongens)	140 ± 30	$\geq 30$
13-17 jaar (meisjes)	126 ± 22	$\geq 30$

\*De drempel om in aanmerking te komen voor deelname aan de CV185325-studie, waarbij de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) werd berekend volgens de bijgewerkte bedside Schwartz-vergelijking (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Deze protocoldrempel kwam overeen met de onderstaande eGFR waaronder een prospectieve patiënt werd verondersteld een “onvoldoende nierfunctie” te hebben die deelname aan studie CV185325 uitsloot. Elke drempel werd gedefinieerd als een eGFR van  $< 30\%$  van 1 standaardafwijking (SD) onder het GFR-referentiebereik voor leeftijd en geslacht. De drempelwaarden voor patiënten van  $< 2$  jaar komen overeen met een eGFR van  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, de conventionele definitie van ernstige nierinsufficiëntie bij patiënten van  $> 2$  jaar.

Pediatrie patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid van  $\leq 55$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> namen niet deel aan studie CV185325, terwijl degenen met lichte tot matige niveaus van nierinsufficiëntie (eGFR  $\geq 30$  tot  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) wel in aanmerking kwamen. Op basis van gegevens bij volwassenen en beperkte gegevens bij alle pediatrie patiënten die met apixaban zijn behandeld, is er geen dosisaanpassing nodig bij pediatrie patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Apixaban wordt niet aangeraden bij pediatrie patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Bij volwassenen had een verminderde nierfunctie 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-factor-Xa-activiteit.

Bij volwassen proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie (ESRD) was de AUC van apixaban in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie met 36% verhoogd wanneer een enkelvoudige dosis apixaban 5 mg was toegediend direct na hemodialyse. Hemodialyse, gestart twee uur na toediening van een enkelvoudige dosis 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 apixaban te behandelen.

### Leverinsufficiëntie

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie.

In een studie waarbij 8 volwassen proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie, Child-Pugh A score 5 (n = 6) en score 6 (n = 2), en 8 volwassen proefpersonen met matige leverinsufficiëntie, Child-Pugh B score 7 (n = 6) en score 8 (n = 2) en 16 gezonde controlepersonen werden vergeleken, 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

Bij pediatrische patiënten zijn geslachtverschillen in farmacokinetische eigenschappen niet onderzocht.

Bij volwassenen was de blootstelling aan apixaban ongeveer 18% hoger bij vrouwen dan bij mannen.

### Etnische afkomst en ras

Bij pediatrische patiënten zijn verschillen in farmacokinetische eigenschappen in verband met etnische afkomst en ras niet onderzocht.

### Lichaamsgewicht

De toediening van apixaban bij pediatrische patiënten is gebaseerd op een vast doseringsregime op basis van lichaamsgewicht.

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

### Verband tussen farmacokinetiek/farmacodynamiek

Bij volwassenen is het farmacokinetisch/farmacodynamisch verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en verschillende farmacodynamische eindpunten (anti-factor-Xa-activiteit [AXA], INR, PT, aPTT) beoordeeld na toediening van een breed scala aan doses (0,5 – 50 mg). De resultaten van de PK/PD-beoordeling van apixaban bij pediatrische patiënten wijzen eveneens op een lineair verband tussen de apixabanconcentratie en AXA. Dit is consistent met het eerder gedocumenteerde verband bij volwassenen.

## **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 toxiciteit bij herhaalde doseringen waren gerelateerd aan het farmacodynamische effect van apixaban op bloedstollingsparameters. In de toxiciteitsonderzoeken 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 (E468)  
Natriumlaurylsulfaat (E487)  
Magnesiumstearaat (E470b)

#### Filmomhulling

Lactosemonohydraat  
Hypromellose (E464)  
Titaniumdioxide (E171)  
Triacetine (E1518)  
Rood ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Eenmaal gemengd met water, zuigelingenvoeding of appelsap moet het vloeibare mengsel binnen 2 uur worden gebruikt.

In appelmoes moet het mengsel onmiddellijk worden toegediend.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Kindveilig sachet van aluminiumfolie met 1 x 0,5 mg omhuld granulaat.  
Kindveilig sachet van aluminiumfolie met 3 x 0,5 mg omhuld granulaat.  
Kindveilig sachet van aluminiumfolie met 4 x 0,5 mg omhuld granulaat.

Elke doos bevat 28 sachets.

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

Gedetailleerde instructies voor de bereiding en de toediening van de dosis vindt u in de gebruiksaanwijzing.

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/1/11/691/017  
EU/1/11/691/018  
EU/1/11/691/019

**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  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Duitsland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare  
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 voor dit geneesmiddel 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 in elke lidstaat waar Eliquis in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie wordt verwacht dat zij Eliquis voorschrijven, toegang hebben tot het volgende voorlichtingsmateriaal of dit ontvangen:

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

Alle patiënten en/of verzorgers van pediatrische patiënten die Eliquis krijgen, ontvangen een patiëntenwaarschuwingskaart (meegeleverd in elke geneesmiddelverpakking).

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 en/of verzorgers van pediatrische 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 DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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 DIEN'T 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

<b>17.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
--

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**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING EN FLESSENETIKET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eliquis 0,15 mg granulaat in capsules die moeten worden geopend  
apixaban

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

Elke capsule bevat 0,15 mg apixaban.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat sucrose. Meer informatie vindt u in de bijsluiter.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in capsules die moeten worden geopend  
28 capsules die moeten worden geopend

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter en de gebruiksaanwijzing.  
Slik de capsule die moet worden geopend niet in. Open de capsule en meng de inhoud met vloeistof.  
Voor oraal gebruik na reconstitutie

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T 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/1/11/691/016 (28 capsules die moeten worden geopend, met granulaat)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Buitenverpakking: Eliquis 0,15 mg

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

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

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

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING VOOR SACHET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eliquis 0,5 mg omhuld granulaat in sachet  
apixaban

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

Elk sachet van 0,5 mg bevat 1 stuks omhuld granulaat met 0,5 mg apixaban.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

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

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Omhuld granulaat in sachet  
28 sachets

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter en de gebruiksaanwijzing.  
Voor oraal gebruik na reconstitutie

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

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

<b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

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

<b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

EU/1/11/691/017 (28 sachets, elk met 1 stuks omhuld granulaat)

<b>13. PARTIJNUMMER</b>
-------------------------

Lot

<b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b>
---

<b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b>
----------------------------------

Eliquis 0,5 mg

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
---

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Eliquis 0,5 mg omhuld granulaat  
apixaban  
oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

BMS/Pfizer EEIG

**4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**5. PARTIJNUMMER**

Lot

**6. OVERIGE**

1 st. granulaat (0,5 mg)

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING VOOR SACHET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eliquis 1,5 mg omhuld granulaat in sachet  
apixaban

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

Elk sachet van 1,5 mg bevat 3 stuks omhuld granulaat met 0,5 mg apixaban.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

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

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Omhuld granulaat in sachet  
28 sachets

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter en de gebruiksaanwijzing.  
Voor oraal gebruik na reconstitutie

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

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

<b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

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

<b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

EU/1/11/691/018 (28 sachets, elk met 3 stuks omhuld granulaat)

<b>13. PARTIJNUMMER</b>
-------------------------

Lot

<b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b>
---

<b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b>
----------------------------------

Eliquis 1,5 mg

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
---

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Eliquis 1,5 mg omhuld granulaat  
apixaban  
oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

BMS/Pfizer EEIG

**4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**5. PARTIJNUMMER**

Lot

**6. OVERIGE**

3 st. granulaat (1,5 mg)

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING VOOR SACHET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eliquis 2 mg omhuld granulaat in sachet  
apixaban

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

Elk sachet van 2,0 mg bevat 4 stuks omhuld granulaat met 0,5 mg apixaban.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

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

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Omhuld granulaat in sachet  
28 sachets

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter en de gebruiksaanwijzing.  
Voor oraal gebruik na reconstitutie

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T 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/1/11/691/019 (28 sachets, elk met 4 stuks omhuld granulaat)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Eliquis 2 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 PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Eliquis 2 mg omhuld granulaat  
apixaban  
oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

BMS/Pfizer EEIG

**4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**5. PARTIJNUMMER**

Lot

**6. OVERIGE**

4 st. granulaat (2 mg)

## PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART

**Eliquis (apixaban)**

**Patiëntenwaarschuwingkaart**

**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 in de ochtend heeft gemist, neem deze dan zodra u eraan denkt. Deze dosis kan tegelijk met de avonddosis worden ingenomen. Een gemiste avonddosis mag alleen nog dezelfde avond worden ingenomen. Neem niet de volgende ochtend twee doses, maar houdt u daarna weer aan uw gebruikelijke doseerschema van tweemaal daags zoals aanbevolen.
- 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.
- Klachten en verschijnselen 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 beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

- 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.

## PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART

### ELIQUIS (apixaban) [pediatrische patiënten]

Eliquis (apixaban)

Patiëntenwaarschuwingkaart

**Het kind of de verzorger moet deze kaart altijd bij zich hebben**

**Laat deze kaart zien aan uw apotheker, uw tandarts en alle andere medische zorgverleners voorafgaand aan een behandeling.**

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

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

Naam:

Geboortedatum:

Indicatie:

Gewicht:

Dosering: mg tweemaal daags

Naam van de arts:

Telefoonnummer van de arts:

#### **Informatie voor patiënten/verzorgers**

- Gebruik/geef Eliquis altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Als u een dosis in de ochtend heeft gemist, neemt/geeft u deze zodra u het zich herinnert. Deze dosis kan tegelijk met de avonddosis worden ingenomen/gegeven. Een gemiste avonddosis mag alleen nog dezelfde avond worden ingenomen/gegeven. Neem/geef niet de volgende ochtend twee doses, maar ga de volgende dag verder met het doseerschema van tweemaal daags zoals aanbevolen.
- Stop niet met het innemen/toedienen van Eliquis zonder overleg met de arts, omdat de patiënt risico loopt op een bloedstolsel of andere complicaties.
- Eliquis helpt het bloed dunner te maken. Dit kan echter zorgen voor een verhoging van het risico op bloedingen.
- Klachten en verschijnselen 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 de patiënt een operatie of andere invasieve verrichting nodig heeft, vertel de zorgverlener dan dat het kind Eliquis gebruikt.

{MMM JJJJ}

#### **Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

- Eliquis (apixaban) is een orale anticoagulans 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 (aPTT) stollingstest worden niet aanbevolen) - zie de samenvatting van productkenmerken.
- Voor volwassenen is er een middel beschikbaar om de anti-factor-Xa-activiteit van apixaban om te keren. De veiligheid en werkzaamheid hiervan zijn echter niet vastgesteld bij pediatrische patiënten (raadpleeg de samenvatting van productkenmerken van andexanet alfa).

## **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.

Eliquis wordt gebruikt bij kinderen van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar voor de behandeling van bloedstolsels en voor de preventie van het opnieuw optreden van bloedstolsels in de aderen of bloedvaten van de longen.

Voor de aanbevolen dosis op basis van lichaamsgewicht raadpleegt u rubriek 3.

## 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 een van de onderstaande punten:

- een **verhoogd risico op bloedingen**, zoals:
  - **bloedingsstoornissen**, 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 verschijnselen 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 jongeren tot 18 jaar met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg.

### 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. rifampicine).

### **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**

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

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

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voor u dit middel inneemt.

Dit middel 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, apotheker of verpleegkundige.

### **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 een 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 een 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 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 serumcreatinine 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.

## Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Voor de behandeling van bloedstolsels en voor de preventie van het opnieuw optreden van bloedstolsels in de aderen of bloedvaten van de longen.

Gebruik of geef dit geneesmiddel altijd precies zoals de arts of apotheker van het kind u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van het kind.

Probeer de dosis iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen of toe te dienen voor het beste behandelresultaat.

De dosering van Eliquis hangt af van het lichaamsgewicht en wordt door de arts berekend.

De aanbevolen dosering voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 35 kg is **vier tabletten Eliquis 2,5 mg** tweemaal daags gedurende de eerste 7 dagen, bijvoorbeeld vier tabletten 's ochtends en vier 's avonds.

Na 7 dagen is de aanbevolen dosering **twee tabletten Eliquis 2,5 mg** tweemaal daags, bijvoorbeeld twee 's ochtends en twee 's avonds.

Voor ouders of verzorgers: observeer het kind om te controleren of de volledige dosis is ingenomen.

Het is belangrijk om u te houden aan de geplande bezoeken aan de arts, omdat de dosering mogelijk moet worden aangepast naarmate het gewicht verandert.

## **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?**

- Als u een dosis in de ochtend heeft gemist, neemt u deze zodra u het zich herinnert. Deze dosis kan tegelijk met de avonddosis worden ingenomen.
- Een gemiste avonddosis mag alleen nog dezelfde avond worden ingenomen. Neem niet de volgende ochtend twee doses, maar ga de volgende dag verder met het doseerschema van tweemaal daags zoals aanbevolen.

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 minder dan 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 minder dan 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 minder dan 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 een 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;
- Haarausval.

**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 aambeï;
  - 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*);
- Ontsteking van de bloedvaten (vasculitis) die kan leiden tot huiduitslag of puntige, platte, rode, ronde vlekken onder het huidoppervlak of blauwe plekken.

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 minder dan 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 minder dan 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 aambeï;
  - 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 een van de symptomen.

**Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 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*).

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

- Ontsteking van de bloedvaten (vasculitis) die kan leiden tot huiduitslag of puntige, platte, rode, ronde vlekken onder het huidoppervlak of blauwe plekken.

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 minder dan 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 minder dan 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 een 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 minder dan 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*);
- Ontsteking van de bloedvaten (vasculitis) die kan leiden tot huiduitslag of puntige, platte, rode, ronde vlekken onder het huidoppervlak of blauwe plekken.

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

**Vertel het onmiddellijk aan de arts van het kind** als u een van de volgende verschijnselen opmerkt:

- Allergische reacties (overgevoeligheid) die kunnen leiden tot zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong en/of keel en moeite met ademen. Deze bijwerkingen komen vaak voor (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).

Over het algemeen zijn de bijwerkingen die zijn waargenomen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die met Eliquis worden behandeld, van een vergelijkbaar type als de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen, en de ernst was voornamelijk licht tot matig. Bijwerkingen die vaker bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn gezien, zijn neusbloedingen en abnormale vaginale bloeding.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)**

- Bloedingen, waaronder:
  - uit de vagina;
  - uit de neus

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

- Bloedingen, waaronder:
  - bloedend tandvlees;
  - bloed in de urine;
  - blauwe plekken en zwelling;
  - bloeding uit de darmen of het rectum;
  - helderrood bloed in de ontlasting;
  - bloeding die optreedt na een operatie, waaronder kneuzingen en zwellingen, bloed of vocht dat lekt uit de operatiewond/snee (wondvocht) of een injectieplaats;
- Haaruitval;
- Bloedarmoede die vermoeidheid of bleekheid kan veroorzaken;
- Verlaagd aantal bloedplaatjes in het bloed van het kind (kan de stolling beïnvloeden);

- Misselijkheid (zich ziek voelen);
- Huiduitslag;
- Jeuk;
- Lage bloeddruk waardoor het kind zich flauw kan voelen of een versnelde hartslag kan krijgen;
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een abnormale leverfunctie;
  - een verhoogde concentratie van sommige leverenzymen;
  - een verhoogd alanineaminotransferase (ALAT).

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

- Bloeding:
  - in de buik of in de ruimte achter de buikholte.
  - in de maag;
  - in de ogen;
  - in de mond;
  - van een aambeij;
  - in de mond, of bloed in het speeksel bij het hoesten;
  - in de hersenen of wervelkolom;
  - in de longen;
  - in een spier;
- 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*);
- Ontsteking van de bloedvaten (vasculitis) die kan leiden tot huiduitslag of puntige, platte, rode, ronde vlekken onder het huidoppervlak of blauwe plekken.
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een verhoogd gammaglutamyltransferase (GGT);
  - tests die bloed in de ontlasting of urine aantonen.

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. 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, natriumcrocarmellose (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, geel ijzeroxide (E172).

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

De filmomhulde tabletten zijn geel, rond (diameter van 6 mm) en voorzien van '893' aan de ene zijde en '2½' aan de andere zijde.

- De tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen in doosjes van 10, 20, 60, 168 en 200 filmomhulde tabletten.
- Er zijn ook blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik 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 bijsluiter 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  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Duitsland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare  
Ierland

**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/>.

## **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.

Eliquis wordt gebruikt bij kinderen van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar voor de behandeling van bloedstolsels en voor de preventie van het opnieuw optreden van bloedstolsels in de aderen of bloedvaten van de longen.

Voor de aanbevolen dosis op basis van lichaamsgewicht raadpleegt u rubriek 3.

#### **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 met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg.

### **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**

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

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

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voor u dit middel inneemt.

Dit middel 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, apotheker of verpleegkundige.

### **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 een 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 een 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 serumcreatinine 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.

### Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Voor de behandeling van bloedstolsels en voor de preventie van het opnieuw optreden van bloedstolsels in de aderen of bloedvaten van de longen.

Gebruik of geef dit geneesmiddel altijd precies zoals de arts of apotheker van het kind u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van het kind.

Probeer de dosis iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen of toe te dienen voor het beste behandelresultaat.

De dosering van Eliquis hangt af van het lichaamsgewicht en wordt door de arts berekend.

De aanbevolen dosis voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 35 kg is **twee tabletten** Eliquis **5 mg** tweemaal daags gedurende de eerste 7 dagen, bijvoorbeeld twee tabletten 's ochtends en twee 's avonds.

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

Voor ouders of verzorgers: observeer het kind om te controleren of de volledige dosis is ingenomen.

Het is belangrijk om u te houden aan de geplande bezoeken aan de arts, omdat de dosering mogelijk moet worden aangepast naarmate het gewicht verandert.

### **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?**

- Als u een dosis in de ochtend heeft gemist, neemt u deze zodra u het zich herinnert. Deze dosis kan tegelijk met de avonddosis worden ingenomen.
- Een gemiste avonddosis mag alleen nog dezelfde avond worden ingenomen. Neem niet de volgende ochtend twee doses, maar ga de volgende dag verder met het doseerschema van tweemaal daags zoals aanbevolen.

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 minder dan 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 minder dan 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 een van de symptomen.

##### **Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 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 minder dan 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*).

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

- Ontsteking van de bloedvaten (vasculitis) die kan leiden tot huiduitslag of puntige, platte, rode, ronde vlekken onder het huidoppervlak of blauwe plekken.

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 minder dan 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 aambeï;
  - 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 een 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 minder dan 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*);
- Ontsteking van de bloedvaten (vasculitis) die kan leiden tot huiduitslag of puntige, platte, rode, ronde vlekken onder het huidoppervlak of blauwe plekken.

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

**Vertel het onmiddellijk aan de arts van het kind** als u een van de volgende verschijnselen opmerkt:

- Allergische reacties (overgevoeligheid) die kunnen leiden tot zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong en/of keel en moeite met ademen. Deze bijwerkingen komen vaak voor (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).

Over het algemeen zijn de bijwerkingen die zijn waargenomen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die met Eliquis worden behandeld, van een vergelijkbaar type als de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen, en de ernst was voornamelijk licht tot matig. Bijwerkingen die vaker bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn gezien, zijn neusbloedingen en abnormale vaginale bloeding.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)**

- Bloedingen, waaronder:
  - uit de vagina;
  - uit de neus

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

- Bloedingen, waaronder:
  - bloedend tandvlees;
  - bloed in de urine;
  - blauwe plekken en zwelling;
  - bloeding uit de darmen of het rectum;
  - helderrood bloed in de ontlasting;
  - bloeding die optreedt na een operatie, waaronder kneuzingen en zwellingen, bloed of vocht dat lekt uit de operatiewond/snee (wondvocht) of een injectieplaats;
- Haaruitval;
- Bloedarmoede die vermoeidheid of bleekheid kan veroorzaken;
- Verlaagd aantal bloedplaatjes in het bloed van het kind (kan de stolling beïnvloeden);
- Misselijkheid (zich ziek voelen);
- Huiduitslag;
- Jeuk;
- Lage bloeddruk waardoor het kind zich flauw kan voelen of een versnelde hartslag kan krijgen;
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een abnormale leverfunctie;
  - een verhoogde concentratie van sommige leverenzymen;
  - een verhoogd alanine-aminotransferase (ALAT).

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

- Bloeding:
  - in de buik of in de ruimte achter de buikholte.
  - in de maag;
  - in de ogen;
  - in de mond;
  - van een aambeij;
  - in de mond, of bloed in het speeksel bij het hoesten;
  - in de hersenen of wervelkolom;

- in de longen;
- in een spier;
- 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*);
- Ontsteking van de bloedvaten (vasculitis) die kan leiden tot huiduitslag of puntige, platte, rode, ronde vlekken onder het huidoppervlak of blauwe plekken;
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een verhoogd gammaglutamyltransferase (GGT);
  - tests die bloed in de ontlasting of urine aantonen.

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. 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:
  - Tablettern: **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, rood ijzeroxide (E172).

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

De filmomhulde tabletten zijn roze, ovaal (10 mm x 5 mm) en voorzien van ‘894’ aan de ene zijde en ‘5’ aan de andere zijde.

- De tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen in doosjes van 14, 20, 28, 56, 60, 168 en 200 filmomhulde tabletten.
- Blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik 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 bijsluiter 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  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Duitsland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare  
Ierland

**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/>.

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Eliquis 0,15 mg granulaat in capsules die moeten worden geopend apixaban

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u. Deze bijsluiter is geschreven voor de patiënten (“u”) en de ouder of verzorger die dit geneesmiddel aan het kind toedient.**

- 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 toedienen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe dient u dit middel toe?
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 gebruikt bij kinderen van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar voor de behandeling van bloedstolsels en voor de preventie van het opnieuw optreden van bloedstolsels in de aderen of bloedvaten van de longen.

Voor de aanbevolen dosis op basis van lichaamsgewicht raadpleegt u rubriek 3.

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

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

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

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

Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van het kind voordat u dit middel toedient als het kind last heeft van een 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;
- een **ernstige nierziekte of als het kind 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.
- **als het kind een buisje (katheter) in de rug of een injectie in de wervelkolom heeft gehad** (voor verdoving of vermindering van pijn), de arts van het kind zal u vertellen dat dit geneesmiddel 5 uur of langer na het verwijderen van de katheter moet worden ingenomen;
- als het kind een **kunsthartklep** heeft;
- als de arts van het kind heeft bepaald dat de bloeddruk instabiel is of als er een andere behandeling of chirurgische ingreep gepland staat om het bloedstolsel uit de longen te verwijderen.

Wees bijzonder voorzichtig met het gebruik van Eliquis

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

Als het kind een operatie moet ondergaan of een andere ingreep die kan leiden tot een bloeding, kan de arts van het kind u vragen om gedurende 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 de arts van het kind.

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

Eliquis-granulaat in een capsule die moet worden geopend, is bedoeld voor gebruik bij kinderen met een gewicht van 4 kg tot 5 kg voor de behandeling van bloedstolsels en om het opnieuw optreden van bloedstolsels in de bloedvaten te voorkomen. Er is te weinig informatie over het gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met andere indicaties.

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

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

Sommige geneesmiddelen kunnen de effecten van Eliquis versterken en sommige kunnen deze verzwakken. De arts van het kind zal beslissen of het met Eliquis dient te worden behandeld wanneer het kind deze geneesmiddelen gebruikt en hoe nauwlettend het kind 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);
- **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 insulsten** (bijv. fenytoïne, enz.);
- **sint-janskruid** (een kruidensupplement dat wordt gebruikt tegen depressie);
- **geneesmiddelen voor het behandelen van tuberculose of andere infecties** (bijv. rifampicine).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Is de jongere tot 18 jaar zwanger, denkt deze zwanger te zijn, wil deze zwanger worden of geeft deze borstvoeding? Neem dan contact op met de arts, apotheker, of verpleegkundige van de jongere voordat deze dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend welk effect Eliquis heeft op zwangerschap en het ongeboren kind. Geef dit geneesmiddel niet als de jongere zwanger is. **Neem onmiddellijk contact op met de arts van de jongere** als de jongere zwanger wordt terwijl deze dit geneesmiddel gebruikt.

Jongeren tot 18 jaar die ongesteld worden, kunnen met Eliquis zwaardere menstruele bloedingen krijgen. Neem voor vragen contact op met de arts van het kind.

Het is niet bekend of Eliquis overgaat in de moedermelk. Vraag de arts, de apotheker of de verpleegkundige van de jongere om advies voordat u dit geneesmiddel geeft aan een jongere die borstvoeding geeft. Deze zal u vertellen of de jongere moet stoppen met de borstvoeding tijdens het gebruik van Eliquis, of juist moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

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

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

### **Eliquis bevat sucrose**

Indien de arts van het kind u heeft meegedeeld dat het kind bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met zijn/haar arts voordat u dit middel toedient.

## **3. Hoe dient u dit middel toe?**

Dien het kind dit geneesmiddel altijd precies toe zoals de arts van het kind u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van het kind.

### **Dosis**

Probeer de dosering iedere dag op hetzelfde tijdstip toe te dienen voor het beste behandelresultaat.

Als het kind moeite heeft met slikken, kunt u het vloeibare mengsel mogelijk toedienen via een maagsonde of een neussonde. Bespreek met de arts andere manieren om Eliquis toe te dienen.

Als de dosis Eliquis is gebaseerd op lichaamsgewicht, is het belangrijk om u te houden aan de geplande bezoeken aan artsen, omdat de dosis mogelijk moet worden aangepast naarmate het gewicht verandert. Hierdoor zorgt u dat het kind de juiste dosis Eliquis krijgt. De arts kan de dosis van het kind zo nodig aanpassen. Hieronder vindt u de tabel die de arts gebruikt. Pas de dosis niet zelf aan.

**Tabel 1: Aanbevolen dosis voor Eliquis bij kinderen**

Lichaamsgewicht (kg)	Dag 1-7		Dag 8 en daarna	
	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosis	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosis
4 tot < 5	0,6 mg tweemaal daags	1,2 mg	0,3 mg tweemaal daags	0,6 mg

	Dag 1-7		Dag 8 en daarna	
Lichaamsgewicht (kg)	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosis	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosis
5 tot < 6	1 mg tweemaal daags	2 mg	0,5 mg tweemaal daags	1 mg
6 tot < 9	2 mg tweemaal daags	4 mg	1 mg tweemaal daags	2 mg
9 tot < 12	3 mg tweemaal daags	6 mg	1,5 mg tweemaal daags	3 mg
12 tot < 18	4 mg tweemaal daags	8 mg	2 mg tweemaal daags	4 mg
18 tot < 25	6 mg tweemaal daags	12 mg	3 mg tweemaal daags	6 mg
25 tot < 35	8 mg tweemaal daags	16 mg	4 mg tweemaal daags	8 mg
≥ 35	10 mg tweemaal daags	20 mg	5 mg tweemaal daags	10 mg

Observeer het kind om te controleren of de volledige dosis is ingenomen. Uw arts zal bepalen hoe lang de behandeling moet worden voortgezet.

**Als het kind de dosis uitspuugt of uitbraakt:**

- binnen 30 minuten na het innemen van de dosis: herhaal de dosis
- na meer dan 30 minuten na het innemen van de dosis: herhaal de dosis niet. Geef de volgende dosis Eliquis op het volgende geplande tijdstip. Neem contact op met de arts als het kind de dosis blijft uitspugen of blijft braken na het innemen van Eliquis.

**De arts van het kind kan de antistollingsbehandeling als volgt aanpassen:**

- *Overstap van behandeling met antistollingsmiddelen naar behandeling met Eliquis*  
Stop met het toedienen van de antistollingsmiddelen. Start met de behandeling met Eliquis op het moment dat het kind 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 toedienen van het middel dat een vitamine K-antagonist bevat. De arts van het kind moet bloedmetingen uitvoeren en zal u vertellen wanneer u kunt starten om het kind Eliquis toe te dienen.

**Heeft u te veel van dit middel toegediend?**

**Vertel het onmiddellijk aan de arts van het kind** als u meer dan de voorgeschreven dosis van dit geneesmiddel heeft toegediend. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee, ook als er geen geneesmiddel meer over is.

Als u het kind meer Eliquis heeft toegediend dan wordt aanbevolen, kan het kind 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.

**Als u vergeet het kind Eliquis te geven**

- Als het kind een dosis in de ochtend heeft gemist, geeft u deze zodra u het zich herinnert. Deze dosis kan tegelijk met de avonddosis worden gegeven.
- Een gemiste avonddosis kan alleen nog dezelfde avond worden gegeven. Geef niet de volgende ochtend twee doses, maar ga de volgende dag verder met het doseringsschema van tweemaal daags zoals aanbevolen.



**Als het kind meer dan een dosis Eliquis heeft gemist**, vraag dan aan de arts, de apotheker of de verpleegkundige van het kind wat u moet doen.

**Als het kind stopt met het innemen van Eliquis:**

Stop niet met het toedienen van dit geneesmiddel aan het kind zonder eerst met de arts van het kind te overleggen. Het risico op het ontstaan van een bloedstolsel kan namelijk hoger zijn als het kind te vroeg stopt met de behandeling.

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

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

- **Vertel het onmiddellijk aan de arts van het kind** als u een van de volgende symptomen opmerkt:
- Allergische reacties (overgevoeligheid) die kunnen leiden tot zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong en/of keel en moeite met ademen. Deze bijwerkingen komen vaak voor (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers).

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bekende bijwerkingen van apixaban voor de behandeling van bloedstolsels en om het opnieuw optreden van bloedstolsels in de bloedvaten of in het bloed te voorkomen vindt u hieronder. Over het algemeen zijn de bijwerkingen die zijn waargenomen bij kinderen en adolescenten die met Eliquis worden behandeld, van een vergelijkbaar type als de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen, en de ernst was voornamelijk licht tot matig. Bijwerkingen die vaker bij kinderen en adolescenten zijn gezien, zijn neusbloedingen en abnormale vaginale bloeding.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)**

- Bloedingen, waaronder:
  - uit de vagina;
  - uit de neus

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

- Bloedingen, waaronder:
  - bloedend tandvlees;
  - bloed in de urine;
  - blauwe plekken en zwelling;
  - bloeding uit de darmen of het rectum;
  - helderrood bloed in de ontlasting;
  - bloeding die optreedt na een operatie, waaronder kneuzingen en zwellingen, bloed of vocht dat lekt uit de operatiewond/snee (wondvocht) of een injectieplaats;
- Haaruitval;
- Bloedarmoede die vermoeidheid of bleekheid kan veroorzaken;
- Verlaagd aantal bloedplaatjes in het bloed van het kind (kan de stolling beïnvloeden);
- Misselijkheid (zich ziek voelen);
- Huiduitslag;
- Jeuk;
- Lage bloeddruk waardoor het kind zich flauw kan voelen of een versnelde hartslag kan krijgen;
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een abnormale leverfunctie;
  - een verhoogde concentratie van sommige leverenzymen;
  - een verhoogd alanine-aminotransferase (ALT).

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

- Bloeding:
  - in de buik of in de ruimte achter de buikholte.

- in de maag;
- in de ogen;
- in de mond;
- van een aambeij;
- in de mond, of bloed in het speeksel bij het hoesten;
- in de hersenen of wervelkolom;
- in de longen;
- in een spier;
- 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*);
- Ontsteking van de bloedvaten (vasculitis) die kan leiden tot huiduitslag of puntige, platte, rode, ronde vlekken onder het huidoppervlak of blauwe plekken;
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een verhoogd gammaglutamyltransferase (GGT);
  - testen die bloed in de ontlasting of urine aantonen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt het kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van het kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. 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 capsule bevat 0,15 mg apixaban.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Granulaat: hypromellose (E464), suikerbolletjes (bestaande uit suikersiroop, maïszetmeel (E1450) en sucrose). Zie rubriek 2 “Eliquis bevat sucrose”.
  - Capsuleomhulling: gelatine (E441), titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).

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

Het granulaat is wit tot gebroken wit en wordt geleverd in verpakkingen die moeten worden geopend (de capsule mag niet heel worden ingeslikt).

De capsules hebben een doorzichtige romp en een gele ondoorzichtige kap.

Eliquis is verkrijgbaar in flessen in een doos. Elke fles bevat 28 capsules die moeten worden geopend.

**Patiëntenwaarschuingskaart: hoe om te gaan met de informatie**

In de verpakking van Eliquis vindt u samen met de bijsluiter een waarschuingskaart. De arts van het kind kan u ook een soortgelijke kaart geven.

Deze waarschuingskaart 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:
  - Gewicht:
  - 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**

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

**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/>.

## INSTRUCTIES VOOR HET GEBRUIK VAN ELIQUIS-GRANULAAT 0,15 MG IN CAPSULES DIE MOETEN WORDEN GEOPEND

### Belangrijke informatie:

- **Raadpleeg voor meer informatie over Eliquis de bijsluiter of praat met uw arts.**  
De methode met granulaat in capsules die moeten worden geopend waarbij de inhoud van Eliquis wordt gemengd met zuigelingenvoeding of water, kan worden gebruikt voor kinderen die geen omhuld granulaat of tabletten kunnen inslikken.
- **Voor patiënten met beperkte vochtinname kan het volume van zuigelingenvoeding of water worden verkleind tot minimaal 2,5 ml.**

### De dosis bereiden met granulaat in capsules die moeten worden geopend



### LEES DE VOLGENDE INSTRUCTIES VOORDAT U EEN DOSIS BEREIDT EN TOEDIENT.

Voor de toediening van dit geneesmiddel heeft u een maatbekertje voor geneesmiddel, een doseerspuit voor orale toediening en een kleine lepel (voor het mengen) nodig. Deze benodigdheden kunt u desgewenst bij een apotheek verkrijgen.

### VLOEISTOF-mengmethode voor granulaat in capsules die moeten worden geopend

#### ☐ STAP 1: Benodigdheden voorbereiden

- **Was en droog uw handen.**
- **Reinig en prepareer een vlak werkblad.**
- **Verzamel uw benodigdheden:**
  - Capsule die moet worden geopend (controleer in het recept het aantal capsules voor gebruik per dosis).
  - Doseerspuit voor orale toediening (om het geneesmiddel aan uw baby toe te dienen)
  - Maatbekertje voor geneesmiddel (om het geneesmiddel te mengen)
  - Kleine lepel
  - **Vloeistof om mee te mengen** (gebruik **zuigelingenvoeding of water**).

Capsule die moet worden geopend



Kleine lepel



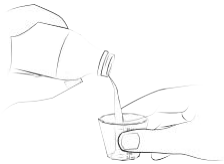



Maatbekertje voor geneesmiddel



Doseerspuit voor orale toediening






Vloeistof om mee te mengen: gebruik zuigelingenvoeding of water

<p>❑ <b>STAP 2: Vloeistof aan het maatbekertje voor geneesmiddel toevoegen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Voeg ongeveer 5 ml (een theelepel).</b> vloeistof toe aan het maatbekertje voor geneesmiddel.</li> </ul> <p><i><b>Waarschuwing: doe het geneesmiddel NIET in een babyfles, om zeker te weten dat u een volledige dosis toedient</b></i></p>	
<p>❑ <b>STAP 3: Op de capsule die moet worden geopend tikken</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Houd</b> de capsule die moet worden geopend, vast met de gekleurde kant boven.</li> <li>• <b>Tik</b> op het doorzichtige uiteinde om het geneesmiddel naar het doorzichtige uiteinde te verplaatsen.</li> </ul>	
<p>❑ <b>STAP 4: De capsule die moet worden geopend, openen - Het geneesmiddel in het maatbekertje strooien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Houd</b> de capsule die moet worden geopend, boven het maatbekertje voor geneesmiddel.</li> <li>• <b>Draai</b> beide uiteinden van de capsule die moet worden geopend en trek deze langzaam uit elkaar.</li> <li>• <b>Strooi</b> de inhoud van de capsule die moet worden geopend, in de vloeistof.</li> <li>• <b>Controleer</b> de beide helften van de capsule die moet worden geopend om zeker te weten dat ze leeg zijn.</li> </ul>	
<p>❑ <b>STAP 5: Mengen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Houd</b> het maatbekertje voor geneesmiddel met de ene hand vast.</li> <li>• <b>Roer</b> het geneesmiddel door de vloeistof met een kleine lepel.</li> <li>• <b>Blijf roeren</b> totdat het geneesmiddel is opgelost. Het geneesmiddel hoort snel op te lossen en is troebel.</li> </ul>	






**□ STAP 6: Geneesmiddel toedienen**

*Dit is een 2--delig proces om te zorgen dat **AL** het geneesmiddel wordt toegediend.  
Volg zowel deel 1 als deel 2.*

**Deel 1:** Trek het HELE vloeistofmengsel op met de doseerspuit voor orale toediening en dien al het geneesmiddel in de doseerspuit toe.

<b>DUW de plunjer naar beneden</b>	<b>Trek het HELE vloeistofmengsel op zodat er geen geneesmiddel in het maatbekertje achterblijft</b>	<b>Dien LANGZAAM toe en dien al het geneesmiddel in de doseerspuit toe</b>
		

**Deel 2:** Herhaal dit als volgt om ervoor te zorgen dat eventueel resterend geneesmiddel wordt toegediend:

<b>Voeg NOG ongeveer 5 ml (een theelepel) vloeistof toe aan het maatbekertje voor geneesmiddel</b>	<b>Roer de vloeistof VOORZICHTIG met een kleine lepel</b>	<b>DUW de plunjer naar beneden</b>	<b>Trek het HELE vloeistofmengsel op zodat er geen geneesmiddel in het maatbekertje achterblijft</b>	<b>Dien LANGZAAM toe en dien al het geneesmiddel in de doseerspuit toe</b>
				

**□ STAP 7: Wassen**

- **Gooi** de lege capsule die moet worden geopend weg
- Was de buitenkant en de binnenkant van de spuit met water af.
- Was het maatbekertje voor geneesmiddel en de kleine lepel af.



Zorg dat u het geneesmiddel direct toedient, of ten minste binnen 2 uur na de bereiding.

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

**Eliquis 0,5 mg omhuld granulaat in sachet**

**Eliquis 1,5 mg omhuld granulaat in sachet**

**Eliquis 2 mg omhuld granulaat in sachet**

apixaban

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat toedienen, want er staat belangrijke informatie in voor u. Deze bijsluiter is geschreven voor de patiënten (“u”) en de ouder of verzorger die dit geneesmiddel aan het kind toedient.**

- 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 toedienen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe dient u dit middel toe?
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 gebruikt bij kinderen van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar voor de behandeling van bloedstolsels en om het opnieuw optreden van bloedstolsels in de aders of in bloedvaten van de longen te voorkomen.

Voor de aanbevolen dosis op basis van lichaamsgewicht raadpleegt u rubriek 3.

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

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

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

bloedvat wordt ingebracht (katheterablatie) om een onregelmatige hartslag (aritmie) te behandelen.

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

Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van het kind voordat u dit middel toedient als het kind last heeft van een van de onderstaande punten:

- een **verhoogd risico op bloedingen**, zoals:
  - **bloedingsstoornissen**, waaronder aandoeningen die leiden tot verminderde activiteit van de bloedplaatjes;
  - **zeer hoge bloeddruk** die niet onder controle is door medische behandeling;
- een **ernstige nierziekte of als het kind 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.
- **als het kind een buisje (katheter) in de rug of een injectie in de wervelkolom heeft gehad** (voor verdoving of vermindering van pijn), de arts van het kind zal u vertellen dat dit geneesmiddel 5 uur of langer na het verwijderen van de katheter moet worden ingenomen;
- als het kind een **kunsthartklep** heeft;
- als de arts van het kind heeft bepaald dat de bloeddruk instabiel is of als er een andere behandeling of chirurgische ingreep gepland staat om het bloedstolsel uit de longen te verwijderen.

Wees bijzonder voorzichtig met het gebruik van Eliquis

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

Als het kind een operatie moet ondergaan of een andere ingreep die kan leiden tot een bloeding, kan de arts van het kind u vragen om gedurende 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 de arts van het kind.

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

Eliquis omhuld granulaat in sachets is bedoeld voor gebruik bij kinderen met een gewicht van 5 kg tot minder dan 35 kg voor de behandeling van bloedstolsels en om het opnieuw optreden van bloedstolsels in de aderen te voorkomen. Er is te weinig informatie over het gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met andere indicaties.

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

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

Sommige geneesmiddelen kunnen de effecten van Eliquis versterken en sommige kunnen deze verzwakken. De arts van het kind zal beslissen of het met Eliquis dient te worden behandeld wanneer het kind deze geneesmiddelen gebruikt en hoe nauwlettend het kind 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);



- **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. rifampicine).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Is de jongere tot 18 zwanger, denkt deze zwanger te zijn, wil deze zwanger worden of geeft deze borstvoeding? Neem dan contact op met de arts, apotheker, of verpleegkundige van de jongere voordat deze dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend welk effect Eliquis heeft op zwangerschap en het ongeboren kind. Geef dit geneesmiddel niet als de jongere zwanger is. **Neem onmiddellijk contact op met de arts van de jongere** als de jongere zwanger wordt terwijl deze dit geneesmiddel gebruikt.

Jongeren tot 18 jaar die ongesteld worden, kunnen met Eliquis zwaardere menstruele bloedingen krijgen. Neem voor vragen contact op met de arts van het kind.

Het is niet bekend of Eliquis overgaat in de moedermelk. Vraag de arts, de apotheker of de verpleegkundige van de jongere om advies voordat u dit geneesmiddel geeft aan een jongere die borstvoeding geeft. Deze zal u vertellen of de jongere moet stoppen met de borstvoeding tijdens het gebruik van Eliquis, of juist moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

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

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

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

Indien de arts van het kind u heeft meegedeeld dat het kind bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met zijn/haar arts voordat u dit middel toedient.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per stuks omhuld granulaat, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

## **3. Hoe dient u dit middel toe?**

Dien het kind dit geneesmiddel altijd precies toe zoals de arts van het kind u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van het kind.

### **Dosis**

Probeer de dosering iedere dag op hetzelfde tijdstip toe te dienen voor het beste behandelresultaat.

Als het kind moeite heeft met slikken, kunt u het vloeibare mengsel mogelijk toedienen via een maagsonde of een neussonde. Bespreek met de arts andere manieren om Eliquis toe te dienen.

Als de dosis Eliquis is gebaseerd op lichaamsgewicht, is het belangrijk om u te houden aan de geplande bezoeken aan artsen, omdat de dosis mogelijk moet worden aangepast naarmate het gewicht verandert. Hierdoor zorgt u dat het kind de juiste dosis Eliquis krijgt. De arts kan de dosis van het kind zo nodig aanpassen. Hieronder vindt u de tabel die de arts gebruikt. Pas de dosis niet zelf aan.

**Tabel 1: Aanbevolen dosis voor Eliquis bij kinderen**

	Dag 1-7		Dag 8 en daarna	
Lichaamsgewicht (kg)	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosis	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosis
4 tot < 5	0,6 mg tweemaal daags	1,2 mg	0,3 mg tweemaal daags	0,6 mg
5 tot < 6	1 mg tweemaal daags	2 mg	0,5 mg tweemaal daags	1 mg
6 tot < 9	2 mg tweemaal daags	4 mg	1 mg tweemaal daags	2 mg
9 tot < 12	3 mg tweemaal daags	6 mg	1,5 mg tweemaal daags	3 mg
12 tot < 18	4 mg tweemaal daags	8 mg	2 mg tweemaal daags	4 mg
18 tot < 25	6 mg tweemaal daags	12 mg	3 mg tweemaal daags	6 mg
25 tot < 35	8 mg tweemaal daags	16 mg	4 mg tweemaal daags	8 mg
≥ 35	10 mg tweemaal daags	20 mg	5 mg tweemaal daags	10 mg

Observeer het kind om te controleren of de volledige dosis is ingenomen. Uw arts zal bepalen hoe lang de behandeling moet worden voortgezet.

**Als het kind de dosis uitspuugt of uitbraakt:**

- binnen 30 minuten na het innemen van de dosis: herhaal de dosis.
  - na meer dan 30 minuten na het innemen van de dosis: herhaal de dosis niet.
- Geef de volgende dosis Eliquis op het volgende geplande tijdstip. Neem contact op met de arts als het kind de dosis blijft uitspugen of blijft braken na het innemen van Eliquis.

**De arts van het kind kan de antistollingsbehandeling als volgt aanpassen:**

- *Overstap van behandeling met antistollingsmiddelen naar behandeling met Eliquis*  
Stop met het toedienen van de antistollingsmiddelen. Start met de behandeling met Eliquis op het moment dat het kind 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 toedienen van het middel dat een vitamine K-antagonist bevat. De arts van het kind moet bloedmetingen uitvoeren en zal u vertellen wanneer u kunt starten om het kind Eliquis toe te dienen.

**Heeft u te veel van dit middel toegediend?**

**Vertel het onmiddellijk aan de arts van het kind** als u meer dan de voorgeschreven dosis van dit geneesmiddel heeft toegediend. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee, ook als er geen geneesmiddel meer over is.

Als u het kind meer Eliquis heeft toegediend dan wordt aanbevolen, kan het kind 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.

**Als u vergeet het kind Eliquis te geven**

- Als het kind een dosis in de ochtend heeft gemist, geeft u deze zodra u het zich herinnert. Deze dosis kan tegelijk met de avonddosis worden gegeven.
- Een gemiste avonddosis kan alleen nog dezelfde avond worden gegeven. Geef niet de volgende ochtend twee doses, maar ga de volgende dag verder met het doseringsschema van tweemaal daags zoals aanbevolen.

**Als het kind meer dan een dosis Eliquis heeft gemist**, vraag dan aan de arts, de apotheker of de verpleegkundige van het kind wat u moet doen.

**Als het kind stopt met het innemen van Eliquis**

Stop niet met het toedienen van dit geneesmiddel aan het kind zonder eerst met de arts van het kind te overleggen. Het risico op het ontstaan van een bloedstolsel kan namelijk hoger zijn als het kind te vroeg stopt met de behandeling.

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

**4. Mogelijke bijwerkingen**

- **Vertel het onmiddellijk aan de arts van het kind** als u een van de volgende symptomen opmerkt:
- Allergische reacties (overgevoeligheid) die het volgende kunnen veroorzaken: zwelling van het gezicht, de lippen, de mond, de tong en/of de keel en moeilijk ademen. Deze bijwerkingen komen vaak voor (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bekende bijwerkingen van apixaban voor de behandeling van bloedstolsels en om het opnieuw optreden van bloedstolsels in de bloedvaten of in het bloed te voorkomen vindt u hieronder. Over het algemeen zijn de bijwerkingen die zijn waargenomen bij kinderen en adolescenten die met Eliquis worden behandeld, van een vergelijkbaar type als de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen, en de ernst was voornamelijk licht tot matig. Bijwerkingen die vaker bij kinderen en adolescenten zijn gezien, zijn neusbloedingen en abnormale vaginale bloeding.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)**

- Bloedingen, waaronder:
  - uit de vagina;
  - uit de neus

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

- Bloedingen, waaronder:
  - bloedend tandvlees;
  - bloed in de urine;
  - blauwe plekken en zwelling;
  - bloeding uit de darmen of het rectum;
  - helderrood bloed in de ontlasting;
  - bloeding die optreedt na een operatie, waaronder kneuzingen en zwellingen, bloed of vocht dat lekt uit de operatiewond/snee (wondvocht) of een injectieplaats;
- Haaruitval;
- Bloedarmoede die vermoeidheid of bleekheid kan veroorzaken;
- Verlaagd aantal bloedplaatjes in het bloed van het kind (kan de stolling beïnvloeden);
- Misselijkheid (zich ziek voelen);
- Huiduitslag;
- Jeuk;

- Lage bloeddruk waardoor het kind zich flauw kan voelen of een versnelde hartslag kan krijgen;
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een abnormale leverfunctie;
  - een verhoogde concentratie van sommige leverenzymen;
  - een verhoogd alanine-aminotransferase (ALT).

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

- Bloeding:
  - in de buik of in de ruimte achter de buikholte.
  - in de maag;
  - in de ogen;
  - in de mond;
  - van een aambeij;
  - in de mond, of bloed in het speeksel bij het hoesten;
  - in de hersenen of wervelkolom;
  - in de longen;
  - in een spier;
- 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*);
- Ontsteking van de bloedvaten (vasculitis) die kan leiden tot huiduitslag of puntige, platte, rode, ronde vlekken onder het huidoppervlak of blauwe plekken. Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
  - een verhoogd gammaglutamyltransferase (GGT);
  - testen die bloed in de ontlasting of urine aantonen.

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

Krijgt het kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van het kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in Appendix 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. Elk sachet bevat 0,5 mg, 1,5 mg of 2 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, rood ijzeroxide (E172).

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

0,5 mg roze, rond, omhuld granulaat in sachets van 0,5 mg, 1,5 mg en 2 mg

- Sachet van aluminiumfolie met omhuld granulaat van 0,5 mg
- Sachet van aluminiumfolie met 3 stuks omhuld granulaat van 0,5 mg
- Sachet van aluminiumfolie met 4 stuks omhuld granulaat van 0,5 mg

Elke doos bevat 28 sachets.

### **Patiëntenwaarschuwingkaart: hoe om te gaan met de informatie**

In de verpakking van Eliquis vindt u samen met de bijsluiter een waarschuwingkaart. De arts van het kind kan u ook een soortgelijke kaart geven.

Deze waarschuwingkaart bevat nuttige informatie voor het kind en kan artsen er op wijzen dat het kind 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 de arts van het kind om dit te doen:
  - Naam:
  - Geboortedatum:
  - Indicatie:
  - Gewicht:
  - 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**

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

**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/>.

## INSTRUCTIES VOOR HET GEBRUIK VAN ELIQUIS OMHULD GRANULAAT IN SACHET

### Belangrijke informatie:

- Raadpleeg voor meer informatie over Eliquis de bijsluiter of praat met uw arts.
- Voor patiënten met beperkte vochtinname kan het volume van zuigelingenvoeding of water worden verkleind tot minimaal 2,5 ml

### De dosis bereiden met sachets



### LEES DE VOLGENDE INSTRUCTIES VOORDAT U EEN DOSIS BEREIDT EN TOEDIENT.

U kunt dit geneesmiddel op twee manieren mengen en toedienen:

- **VLOEISTOF**-methode met een doseerspuit voor orale toediening, **of**
- **VOEDSEL**-methode met een kleine kom en lepel.

U heeft een maatbekertje voor geneesmiddel en een doseerspuit voor orale toediening nodig (mengen met VLOEISTOF) **of** een maatbekertje en een kleine lepel (mengen met VOEDSEL) om dit geneesmiddel toe te dienen. Deze benodigdheden kunt u desgewenst bij een apotheek verkrijgen.

### VLOEISTOF-mengmethode voor sachets

#### ☐ STAP 1: Benodigdheden voorbereiden

- Was en droog uw handen.
- Reinig en prepareer een vlak werkblad.
- Verzamel uw benodigdheden:
  - Sachets (controleer op het etiket van het recept het aantal sachets dat uw arts voor gebruik per dosis heeft voorgeschreven).
  - Doseerspuit voor orale toediening (om het geneesmiddel toe te dienen)
  - Maatbekertje voor geneesmiddel (om het geneesmiddel te mengen)
  - Kleine lepel (om het geneesmiddel te mengen)
  - Kleine schaar (om het sachet te openen)
  - Vloeistof om mee te mengen (gebruik zuigelingenvoeding, water of appelsap).

#### Sachet



#### Kleine lepel

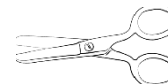


#### Maatbekertje voor geneesmiddel



#### Doseerspuit voor orale toediening

#### Kleine schaar



#### ☐ STAP 2: Vloeistof aan het maatbekertje voor geneesmiddel toevoegen

- Voeg ongeveer 10 ml (2 theelepels) vloeistof toe aan het maatbekertje voor geneesmiddel.

**Waarschuwing:** doe het geneesmiddel **NIET** in een babyfles, om zeker te weten dat u een volledige dosis toedient



<div><div><div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div><div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div><div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div><div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div></div><div><div><div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div><div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div><div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div></div><div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div><div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div></div><div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div></div><div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div><div></div></div><div><div><div></div><div></div></div></div></div> <div><div><div></div></div></div>
---

**Deel 2:** Herhaal dit als volgt om ervoor te zorgen dat eventueel resterend geneesmiddel wordt toegediend:

**Voeg NOG ongeveer 5 ml (een theelepel) vloeistof toe aan het maatbekertje voor geneesmiddel**



**Roer de vloeistof VOORZICHTIG met een kleine lepel**



**DUW de plunjer naar beneden**



**Trek het HELE vloeistofmengsel op zodat er geen geneesmiddel in het maatbekertje achterblijft**

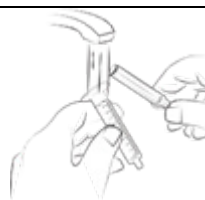


**Dien LANGZAAM toe en dien al het geneesmiddel in de doseerspuit toe**



#### □ STAP 7: Wassen

- **Gooi** het lege sachet weg
- Was de buitenkant en de binnenkant van de spuit met water af.
- Was het maatbekertje voor geneesmiddel en de kleine lepel af.

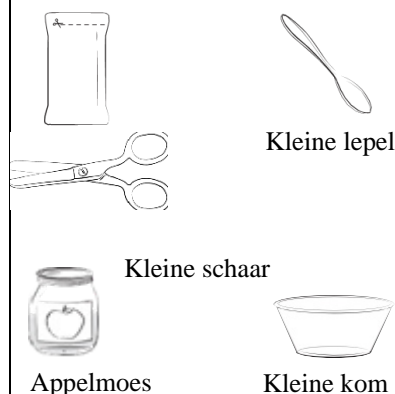


Zorg dat u het geneesmiddel direct toedient, of ten minste binnen 2 uur na de bereiding.

### VOEDSEL-mengmethode voor sachets

#### □ STAP 1: Benodigdheden voorbereiden

- **Was en droog** uw handen.
- **Reinig en prepareer een vlak werkblad.**
- **Verzamel** uw benodigdheden:
  - **Sachets** (controleer in het recept het aantal sachets dat uw arts voor gebruik per dosis heeft voorgeschreven).
  - Kleine kom (om het geneesmiddel te mengen)
  - Kleine lepel (om het geneesmiddel te mengen)
  - Kleine schaar (om het sachet te openen)
  - Appelmoes



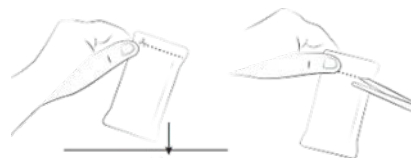
#### □ STAP 2: Voorbereiden voor mengen

- **Voeg ongeveer 15 ml (1 eetlepel) voedsel aan de kom toe.**



#### □ STAP 3: Op het sachet tikken en het openen

- **Tik** op het sachet om het omhulde granulaat erin naar onderen te verplaatsen.
- **Knip** langs de stippellijn van het sachet om het te openen.


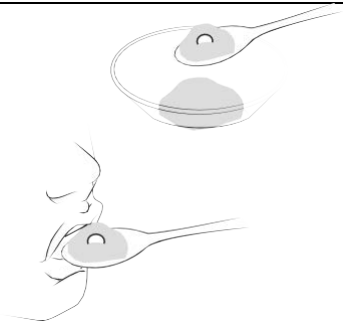



#### □ STAP 4: Sachet legen

- **Leeg** het omhulde granulaat in het sachet in de kom.
- **Strijk** met een vinger over het sachet om al het omhulde granulaat te verwijderen.





<p>❑ <b>STAP 5: Mengen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Houd</b> de kleine kom met een hand vast en roer het omhulde granulaat met een kleine lepel door de appelmoes.</li> </ul> <p>Het omhulde granulaat hoeft niet in het voedsel te worden opgelost.</p>	
<p>❑ <b>STAP 6: Geneesmiddel toedienen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dien</b> het mengsel van voedsel en geneesmiddel toe met een kleine lepel.</li> <li>• <b>Zorg ervoor dat AL</b> het geneesmiddel en voedsel is toegediend, zodat er geen geneesmiddel in de kom is achtergebleven.</li> </ul>	
<p>❑ <b>STAP 7: Wassen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gooi</b> het lege sachet weg.</li> <li>• Was de kop, de kleine kom en de kleine lepel af.</li> </ul>	
<p>Zorg dat u het geneesmiddel direct toedient.</p>	