


Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 125083	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2312	Pag. 1 van 29

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg apixaban.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 2,5 mg filmomhulde tablet bevat 51,64 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Lichtgele tot gele, ronde, bolle filmomhulde tabletten, met inscriptie "N" aan de ene zijde en "2,5" aan de andere zijde. De maat is ongeveer 6,2 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening


#### Dosering

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

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 heupvangingsoperatie ondergaan*

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2312	Pag. 2 van 29

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

*Bij patiënten die een knie vervangingsoperatie ondergaan*  
De aanbevolen duur van de behandeling is 10 tot 14 dagen.

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

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

Dosisverlaging

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

De behandeling dient over een langere termijn te worden voortgezet.

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

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

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

Tabel 1: Dosisaanbeveling (VTEt)

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


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

Gemiste dosis

Als een dosis wordt gemist, dient de patiënt Apixaban Aurobindo 2,5 mg onmiddellijk in te nemen en daarna door te gaan met inname tweemaal daags zoals daarvoor.

Overstappen

Overstappen van parenterale antistollingsmiddelen naar Apixaban Aurobindo 2,5 mg (en vice versa) is mogelijk bij de volgende geplande dosis (zie rubriek 4.5). Deze medicijnen dienen niet gelijktijdig te worden toegediend.

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 3 van 29

*Overstappen van behandeling met een vitamine K-antagonist (VKA) naar Apixaban Aurobindo 2,5 mg*  
 Bij het omzetten van patiënten die behandeld worden met een vitamine K-antagonist (VKA) naar Apixaban Aurobindo 2,5 mg dient men te stoppen met warfarine of andere VKA-behandeling en te starten met Apixaban Aurobindo 2,5 mg wanneer de internationale genormaliseerde ratio (INR) < 2.

*Overstappen van behandeling met Apixaban Aurobindo 2,5 mg naar een VKA*

Bij het omzetten van patiënten die behandeld worden met Apixaban Aurobindo 2,5 mg naar behandeling met een VKA, dient men door te gaan met het toedienen van Apixaban Aurobindo 2,5 mg 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 Apixaban Aurobindo 2,5 mg en VKA en vóór de eerstvolgende geplande dosis Apixaban Aurobindo 2,5 mg. De gelijktijdige toediening van Apixaban Aurobindo 2,5 mg en VKA dient voortgezet te worden tot de INR  $\geq$  2.

#### Ouderen

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

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

#### Nierfunctiestoornis

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

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

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


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

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

#### Leverfunctiestoornis

Apixaban Aurobindo 2,5 mg is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte die gepaard gaat met co-agulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico (zie rubriek 4.3).

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

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 4 van 29

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

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

#### Lichaamsgewicht

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

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

#### Geslacht

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2)

#### Patiënten die katheterablatie ondergaan (nvAF)

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

#### Patiënten die cardioversie ondergaan

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

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


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

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

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

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

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

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 5 van 29

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Apixaban Aurobindo 2,5 mg bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. 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.

Apixaban Aurobindo 2,5 mg moet worden doorgeslikt met water, met of zonder voedsel.

Voor patiënten die niet in staat zijn om hele tabletten te slikken, mogen Apixaban Aurobindo 2,5 mg-tabletten worden fijngemaakt en opgelost worden in water, 5% glucose in water (G5W), appelsap of worden gemengd met appelmoes en onmiddellijk oraal worden toegediend (zie rubriek 5.2). Als alternatieve methode mogen Apixaban Aurobindo 2,5 mg-tabletten worden fijngemaakt en opgelost worden in 60 ml water of G5W en onmiddellijk worden toegediend via nasogastrische sonde (zie rubriek 5.2). Fijngemaakte Apixaban Aurobindo 2,5 mg-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 co-agulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico (zie rubriek 5.2).
- Laesie of aandoening indien beschouwd als een verhoogde risicofactor voor ernstige bloedingen. Hieronder kunnen huidige of recente gastro-intestinale ulceratie, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen, recent letsel aan hersenen of ruggenmerg, recente operatie aan hersenen, ruggenmerg of ogen, recente intracraniale bloeding, aanwezigheid van of verdenking van oesofageale varices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysma's of ernstige vasculaire afwijkingen in de hersenen of in het ruggenmerg vallen.
- Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen, zoals ongefractioneerde heparine, laag moleculair gewicht heparine (enoxaparine, dalteparine etc.), heparinederivaten (fondaparinux etc.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, rivaroxaban, dabigatran etc.), behalve in het specifieke geval van veranderen van anticoagulans (zie rubriek 4.2), indien ongefractioneerde heparine wordt gegeven in doses die nodig zijn om een centraal veneuze of arteriële katheter open te houden of wanneer ongefractioneerde heparine wordt gegeven tijdens katheterablatie voor atriumfibrilleren (zie rubriek 4.4 en 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Bloedingsrisico*

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

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

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2312	Pag. 6 van 29

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

Interacties met andere medicijnen 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-noradrenaline heropnameremmers (SNRI's), of niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), waaronder acetylsalicylzuur.

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

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

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

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

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

Gebruik van trombolytica voor de behandeling van acute ischemische beroerte


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

Patiënten met een prothetische hartklep

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

Patiënten met antifosfolipidesyndroom

Direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen zoals apixaban worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidesyndroom. In het bijzonder zou een behandeling met direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen bij

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 7 van 29

patiënten die drievoudig positief zijn (voor lupus anticoagulans, anticardioline-antilichamen en antibèta 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 te controleren 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 Aurobindo 2,5 mg 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 atriumfibrilleren ondergaan, hoeft behandeling met apixaban niet te worden onderbroken (zie rubrieken 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 medicijnen die van invloed zijn op de hemostase. Epidurale of intrathecale verblijfskatheters moeten ten minste 5 uur vóór de eerste dosis apixaban worden verwijderd. Het risico kan ook worden verhoogd door traumatische of herhaalde epidurale of spinale punctie. Patiënten moeten frequent worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van neurologische functiestoornissen (bijv. gevoelloosheid of zwakte van de benen, darm- of blaasdysfunctie). Als neurologische problemen worden opgemerkt, is dringend diagnose en behandeling noodzakelijk. Voorafgaand aan neuraxiale interventie dient de arts het mogelijke voordeel tegen het risico af te wegen bij met antistollingsmiddelen behandelde patiënten of bij patiënten die voor tromboseprofylaxe met antistollingsmiddelen moeten worden behandeld.

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van apixaban met epidurale of intrathecale verblijfskatheters. Indien de noodzaak daartoe bestaat en op basis van de farmacokinetische kenmerken van apixaban dient tussen de laatste dosis apixaban en de verwijdering van de katheter een tijdsinterval van 20-30 uur (d.w.z. 2 x de halfwaardetijd) te verstrijken en ten minste een dosis dient

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2312	Pag. 8 van 29

voor de verwijdering van de katheter overgeslagen te worden. De volgende dosis apixaban mag ten minste 5 uur na de verwijdering van de katheter gegeven worden. Zoals met alle nieuwe antistollingsmiddelen is de ervaring met neuraxiale blokkade beperkt en daarom wordt uiterste voorzichtigheid aangeraden bij het gebruik van apixaban bij een neuraxiale blokkade.

#### Hemodynamische instabiele PE-patiënten of patiënten die 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

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

Voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met nvAF dienen patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) en patiënten met serumcreatinine  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromol/l), in combinatie met een leeftijd  $\geq 80$  jaar of een lichaamsgewicht  $\leq 60$  kg, ook de lagere dosis apixaban 2,5 mg tweemaal daags te krijgen (zie rubriek 4.2).

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

#### Oudere patiënten

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

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

#### Lichaamsgewicht

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


#### Patiënten met een leverfunctiestoornis

Apixaban is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte die gepaard gaat met co-agulopathie 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).



<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2312	Pag. 9 van 29

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

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

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

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

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

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

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

#### Heupfractuuroperatie

De werkzaamheid en veiligheid van apixaban is niet onderzocht in klinische onderzoeken 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).


#### Lactose

Apixaban Aurobindo 2,5 mg bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen met galactose intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit medicijn niet te gebruiken.

#### Natrium

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

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

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 10 van 29

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

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 11 van 29

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

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

Ondanks deze bevindingen kunnen er individuen zijn met een meer uitgesproken farmacodynamische respons wanneer plaatjesaggregatieremmers gelijktijdig worden toegediend met apixaban. Apixaban dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als het gelijktijdig met SSRI's/SNRI's, NSAID's, acetylsalicylzuur en/of P2Y12 remmers wordt toegediend, aangezien deze medicijnen doorgaans het bloedingsrisico verhogen (zie rubriek 4.4).

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

#### Andere gelijktijdige therapieën

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer apixaban gelijktijdig met atenolol of famotidine werd toegediend. Gelijktijdige toediening van 10 mg apixaban met 100 mg atenolol had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van apixaban. Na toediening van de twee medicijnen 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 medicijnen


*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 medicijnen die worden gemetaboliseerd door deze enzymen. Apixaban is geen belangrijke remmer van P-gp.

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

#### *Digoxine:*

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

#### *Naproxen:*

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 12 van 29

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<sub>max</sub> van naproxen.

*Atenolol:*

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

Actieve kool

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

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

Apixaban Aurobindo 2,5 mg 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 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 2 voor het bijwerkingenprofiel en frequenties per indicatie).

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

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312    Pag. 13 van 29

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


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

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm


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

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

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of 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)</b>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			
Anemie	Vaak	Vaak	Vaak
Trombocytopenie	Soms	Soms	Vaak
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			
Overgevoeligheid, allergisch oedeem en anafylaxie	Zelden	Soms	Soms
Pruritus	Soms	Soms	Soms*
Angio-oedeem	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>			
Bloeding van de hersenen <sup>†</sup>	Niet bekend	Soms	Zelden
<i>Oogaandoeningen</i>			
Ooghemorragie (waaronder conjunctivale hemorragie)	Zelden	Vaak	Soms
<i>Bloedvataandoeningen</i>			
Bloeding, hematoom	Vaak	Vaak	Vaak
Hypotensie (waaronder hypotensie a.g.v. een verrichting)	Soms	Vaak	Soms
Intra-abdominale bloeding	Niet bekend	Soms	Niet bekend
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			
Epistaxis	Soms	Vaak	Vaak
Hemoptysis	Zelden	Soms	Soms
Bloeding in het ademhalingsstelsel	Niet bekend	Zelden	Zelden

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 14 van 29

<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>			
Nausea	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale bloeding	Soms	Vaak	Soms
Hemorroïdale bloeding	Niet bekend	Soms	Soms
Mondbloeding	Niet bekend	Soms	Vaak
Hematochezia	Soms	Soms	Soms
Rectale bloeding, bloedend tandvlees	Zelden	Vaak	Vaak
Retroperitoneale bloeding	Niet bekend	Zelden	Niet bekend
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			
Afwijkende leverfunctietest, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd bloedalkalinefosfatase, verhoogd bilirubine in bloed	Soms	Soms	Soms
Verhoogd gammaglutamyltransferase	Soms	Vaak	Vaak
Verhoogd alanineaminotransferase	Soms	Soms	Vaak
<i>Huid en onderhuidaandoeningen</i>			
Huiduitslag	Niet bekend	Soms	Vaak
Alopecia	Zelden	Soms	Soms
Erythema multiforme	Niet bekend	Zeer zelden	Niet bekend
Cutane Vasculitis	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>			
Spierbloeding	Zelden	Zelden	Soms
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			
Hematurie	Soms	Vaak	Vaak
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			
Abnormale vaginale bloedingen, urogenitale bloeding	Soms	Soms	Vaak
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			
Bloeding op de toedieningsplaats	Niet bekend	Soms	Soms
<i>Onderzoeken</i>			
Occult bloed positief	Niet bekend	Soms	Soms
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>			
Kneuzing	Vaak	Vaak	Vaak
Postprocedurele bloeding (waaronder postprocedureel hematoom, wondbloeding, hematoom op punctieplaats van bloedvat en bloeding op de katheterplaats), wondsecretie, bloeding op de plaats van een incisie (waaronder hematoom op incisieplaats), operatieve bloeding	Soms	Soms	Soms
Traumatische hemorragie	Niet bekend	Soms	Soms

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312    Pag. 15 van 29

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

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

Het gebruik van apixaban kan gepaard gaan met een verhoogd risico op occulte of met het blote oog zichtbare bloedingen vanuit een weefsel of orgaan, wat kan resulteren in posthemorragische anemie. De tekenen, symptomen en ernst zullen variëren afhankelijk van de locatie en graad of omvang van de bloeding (zie 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands bijwerkingen centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

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


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

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

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

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

Hemodialyse verminderde de apixaban-AUC met 14% bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2312	Pag. 16 van 29

(end-stage renal disease, ESRD), indien een enkelvoudige dosis van apixaban 5 mg oraal werd gegeven. Daarom lijkt het onwaarschijnlijk dat hemodialyse een effectief middel is om een overdosis van apixaban te behandelen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten


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

Apixaban vertoont ook anti-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 zijn alleen beschikbaar voor het Rotachrom® 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.

Tabel 3 hieronder laat de voorspelde steady-state blootstelling en anti-factor-Xa-activiteit zien voor iedere indicatie. Bij patiënten die apixaban gebruiken voor de preventie van VTE na een heup- of knieervangingsoperatie, 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 piekdalniveaus 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 piekdalniveaus zien.

<b>Tabel 3: Voorspelde steady-state blootstelling en anti-Xa-activiteit van apixaban</b>				
	<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>



<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 17 van 29

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

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

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

### Klinische werkzaamheid en veiligheid


#### Preventie van VTE (VTEp): electieve heup- of 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 enoxaparine bij zowel electieve heup- als knievervangingschirurgie (zie tabel 4), betreffende het reduceren van het primaire eindpunt,

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312    Pag. 18 van 29

eensamenstelling van Alle VTE/dood (ongeacht oorzaak), als ook het eindpunt Ernstige VTE, een samenstelling van proximale DVT, niet-fatale PE, en VTE-gerelateerd overlijden.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten van toonaangevende fase-III-studies

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


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

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

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg po tweemaal daags 35 ± 3 d	Enoxaparine 40 mg sc eenmaal daags 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg po tweemaal daags 12 ± 2 d	Enoxaparine 40 mg sc eenmaal daags 12 ± 2 d
Alle 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)

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312    Pag. 19 van 29

<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 knieervangingsoperaties.

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

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

ARISTOTLE-studie

In de ARISTOTLE-studie werden in totaal 18.201 patiënten gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met apixaban 5 mg tweemaal daags (of 2,5 mg tweemaal daags bij specifieke patiënten [4,7%], zie rubriek 4.2) of warfarine (beoogde INR-bereik 2,0-3,0). Patiënten werden blootgesteld aan de werkzame stof gedurende gemiddeld 20 maanden. De gemiddelde leeftijd was 69,1 jaar, de gemiddelde CHADS2-score was 2,1, en 18,9% van de patiënten had eerder een beroerte of TIA gehad.


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

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

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

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

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

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312    Pag. 20 van 29

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

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

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

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

† Klinisch Relevant Niet Ernstig

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


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

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

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

#### AVERROES-studie

In de AVERROES-studie werden in totaal 5.598 patiënten voor wie behandeling met VKA volgens onderzoekers niet geschikt leek, gerandomiseerd naar behandeling met apixaban 5 mg tweemaal daags (of 2,5 mg tweemaal daags bij specifieke patiënten [6,4%], zie rubriek 4.2) of acetylsalicylzuur. Acetylsalicylzuur werd gegeven als eenmaal daagse 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 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.

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 21 van 29

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

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

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

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

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

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


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

† Secundair eindpunt.

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

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

	<b>apixaban</b> N=2.798 n (%/jaar)	<b>acetylsalicylzuur</b> N=2.780 n (%/jaar)	<b>hazard ratio</b> (95%-BI)	<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)		

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 22 van 29

Ernstig + KRNE <sup>†</sup>	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).

<sup>†</sup>Klinisch Relevant Niet Ernstig

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

AUGUSTUS, een open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd, 2 bij 2 factorieel onderzoek, nam 4614 patiënten met nvAF op die ACS (43%) hadden en/of een PCI ondergingen (56%). 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 CHA2DS2-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

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 23 van 29

ischemisch voorval (beroerte, myocardinfarct, stenttrombose of dringende revascularisatie) trad op bij respectievelijk 163 (7,1%) en 189 (8,2%) patiënten in de acetylsalicylzuur- en de placebo-arm.

#### Patiënten die cardioversie ondergaan

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

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

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

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

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


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

#### AMPLIFY studie

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

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

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

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 24 van 29

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

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten in de AMPLIFY studie

	<b>Apixaban</b> N=2.609 n (%)	<b>Enoxaparine/warfarine</b> N=2.635 n (%)	<b>Relatief risico</b> (95%-BI)
VTE of VTEgerelateerd 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 of 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, ernst van PE, plaats van DVT thrombus en voorafgaande parenteraal heparinegebruik was meestal consistent.

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

Tabel 11: Bloedingsresultaten in de AMPLIFY studie


	<b>Apixaban</b> N=2.676 n (%)	<b>Enoxaparine/warfarine</b> N=2.689 n (%)	<b>Relatief risico</b> (95%-BI)
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 ernstig	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Alle bloedingen	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

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

#### AMPLIFY-EXT studie

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



<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312    Pag. 25 van 29

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

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

Tabel 12: Werkzaamheidsresultaten in de AMPLIFY-EXT-studie

	<b>Apixaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Placebo</b>	<b>Relatief risico (98%-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 13).

Tabel 13: Bloedingsresultaten in de AMPLIFY-EXT-studie

	<b>Apixaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Placebo</b>	<b>Relatief risico (98%-BI)</b>
--	-----------------	-----------------	----------------	---------------------------------

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 26 van 29

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

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

#### Pediatrische patiënten

Er is geen toelating van een pediatrische indicatie (zie rubriek 4.2).

#### *Preventie van VTE bij pediatrische 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 14). 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 14: dosering van apixaban in de PREVAPIX-ALL-studie**

<b>Gewichtsbereik</b>	<b>Doseringsschema</b>
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 zorgstandaardarm. 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 milde 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

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 27 van 29

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 15). 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 15: dosering van apixaban in de SAXOPHONE-studie**

Gewichtsbereik	Doseringschema
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 apixaban in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

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

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr.2312      Pag. 28 van 29

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

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

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

#### Distributie

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

#### Biotransformatie en eliminatie

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

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

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


#### Ouderen

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

#### Nierinsufficiëntie

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

Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 125083	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2312      Pag. 29 van 29

onwaarschijnlijk dat hemodialyse een effectief middel is om een overdosis van apixaban te behandelen.

#### Leverinsufficiëntie

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

#### Geslacht

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

#### Etnische afkomst en ras

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

#### Lichaamsgewicht

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

#### Verband tussen farmacokinetiek/farmacodynamiek


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

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

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

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

Bij rattenmelk werd een hoge ratio melk/moederplasma (C<sub>max</sub> circa 8, AUC circa 30) vastgesteld, mogelijk vanwege actief transport in de melk.

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2312	Pag. 30 van 29

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Lactose  
Microkristallijne cellulose  
Natriumlaurylsulfaat  
Natriumcroscarmellose  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

Lactosemonohydraat  
Hypromellose 2910 (6 cps)  
Triacetine  
Titaniumdioxide (E 171)  
Geel ijzeroxide (E 172)  
Rood ijzeroxide (E 172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

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

Voor dit medicijn zijn geen speciale bewaarcondities

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

Apixaban Aurobindo 2,5 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in heldere PVC-aluminium blisterverpakkingen en witte ondoorzichtige ronde HDPE-fles met een witte ondoorzichtige dop van polypropyleen.

#### Verpakkingsgrootten

Blisterverpakkingen: 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 168 en 200 filmomhulde tabletten.


#### HDPE fles

60, 100, 200, 250 en 500 (250 en 500 verpakkingen zijn alleen voor gebruik in het ziekenhuis en bij apotheken die werken met het geautomatiseerde GeneesmiddelDistributieSysteem) filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

<b>Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 125083</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2312	Pag. 31 van 29

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN BAARN

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

Apixaban Aurobindo 2,5 mg, filmomhulde tabletten                      RVG 125083

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2021

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 5.1 en 6.5: 18 januari 2024.