SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Apixaban Xiromed 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg apixaban.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 103 mg lactose (als anhydraat en monohydraat) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet
Roze, ovale filmomhulde tabletten met afmeting van ongeveer 10 x 5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

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

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

Pediatrische patiënten

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

De behandeling dient over een langere termijn te worden voortgezet.

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

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

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

Tabel 1: Dosisaanbeveling (VTEt)

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

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

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

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

Tabel 2: De dosisaanbeveling voor behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten met een gewicht van ≥ 35 kg (na initiële parenterale antistolling)

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

Apixaban Xiromed filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor pediatrische patiënten die minder dan 35 kg wegen. Raadpleeg de samenvatting van productkenmerken voor apixaban-granulaat in capsules die moeten worden geopend, en omhuld apixaban-granulaat in sachets voor pediatrische patiënten met een gewicht van < 35 kg.

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

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

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

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

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

Overstappen van behandeling met apixaban naar een VKA
Bij het omzetten van patiënten die behandeld worden met apixaban naar behandeling met een VKA, dient men door te gaan met het toedienen van apixaban 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 en VKA en vóór de eerstvolgende geplande dosis apixaban. De gelijktijdige toediening van apixaban en VKA dient voortgezet te worden tot de INR ≥ 2.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten.

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

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

Nierfunctiestoornis

Volwassen patiënten

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

- voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt), is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2);

- voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met nvAF en serumcreatinine ≥ 1,5 mg/dl (133 micromol/l) die geassocieerd is met een leeftijd van ≥ 80 jaar of lichaamsgewicht ≤ 60 kg, is een dosisreductie nodig (zie boven, de subparagraaf over dosisverlaging). In de afwezigheid van andere criteria voor dosisreductie (leeftijd, lichaamsgewicht) is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

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

- voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt), dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt;

- voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met nvAF, dienen patiënten de lagere dosis apixaban 2,5 mg tweemaal daags te krijgen.

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

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

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

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

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

Patiënten met verhoogde leverenzymen (alanineaminotransferase (ALAT)/aspartaataminotransferase (ASAT) >2 x ULN) of totaal bilirubine ≥1,5 x 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.

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie.

Lichaamsgewicht
VTEt - Er is geen dosisaanpassing nodig bij volwassenen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). NvAF - Er is geen dosisaanpassing nodig, behalve als aan de criteria voor dosisverlaging wordt voldaan (zie *Dosisverlaging* aan het begin van rubriek 4.2).

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

Geslacht
Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wijze van toediening bij volwassenen en pediatrische patiënten

Oraal gebruik
Apixaban moet worden doorgeslikt met water, met of zonder voedsel.

Voor patiënten die niet in staat zijn om hele tabletten te slikken, mogen apixaban-tabletten worden fijngemaakt en opgelost worden in water, 5% glucose in water (G5W), appelsap worden gemengd worden met appelmoes en onmiddellijk oraal worden toegediend (zie rubriek 5.2). Als alternatieve methode mogen apixaban-tabletten worden fijngemaakt en opgelost in 60 ml water of G5W en onmiddellijk worden toegediend via nasogastrische sonde (zie rubriek 5.2).
Fijngemaakte apixaban-tabletten zijn tot 4 uur stabiel in water, G5W, appelsap en appelmoes.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingsrisico

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

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

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

Interacties met andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden

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

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

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

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

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

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

Een klinische studie includeerde patiënten met atriumfibrilleren met ACS en/of die PCI en een geplande behandelingsperiode met een 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.

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

Gebruik van trombolytica voor de behandeling van acute ischemische beroerte

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

Patiënten met een prothetische hartklep

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

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

Patiënten met antifosfolipidesyndroom

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

Operaties en invasieve procedures

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

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

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

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

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

Tijdelijke onderbreking

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

Spinale/epidurale anesthesie of punctie

Wanneer neuraxiale anesthesie (spinale/epidurale anesthesie) of spinale/epidurale punctie wordt toegepast, lopen patiënten die ter preventie van trombo-embolische complicaties met antitrombotica worden behandeld,

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

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

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

Hemodynamische instabiele PE-patiënten of patiënten die trombolyse of pulmonale embolectomie behoeven

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

Patiënten met actieve kanker

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

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Volwassen patiënten
Beperkte klinische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) tonen aan dat apixabanplasmaconcentraties zijn verhoogd bij deze patiënten en dit kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico. Voor de 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 ≥ 1,5 mg/dl (133 micromol/l), in combinatie met een leeftijd ≥ 80 jaar of een lichaamsgewicht ≤ 60 kg, ook de lagere dosis apixaban 2,5 mg tweemaal daags te krijgen (zie rubriek 4.2).

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

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

Oudere patiënten

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

Lichaamsgewicht

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

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

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

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

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie.

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

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

Interactie met inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp

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

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

- voor de preventie van VTE bij electieve heup of 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.

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

Laboratoriumparameters

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

Informatie over hulpstoffen

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Remmers van CYP3A4 en P-gp

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

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

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

Inductoren van CYP3A4 en P-gp

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Andere gelijktijdige therapieën

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

Effect van apixaban op andere geneesmiddelen

In vitro-studies met apixaban lieten geen remmend effect zien op de activiteit van CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 of CYP3A4 (IC50 > 45 μM) en een zwak remmend effect op de activiteit van CYP2C19 (IC50 > 20 μM) bij concentraties die significant hoger zijn dan de maximale plasmaconcentraties die zijn waargenomen bij patiënten. Apixaban had geen inducerend effect op CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 bij een concentratie tot 20 μM. Daarom wordt niet verwacht dat apixaban de metabolische klaring verandert van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door deze enzymen. Apixaban is geen belangrijke remmer van P-gp.

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

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

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

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

Actieve kool

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

Pediatrische patiënten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van apixaban bij volwassenen is onderzocht in 7 klinische fase III- studies bij meer dan 21.000 patiënten: meer dan 5.000 patiënten in VTEp-studies en meer dan 11.000 patiënten in nvAF-studies en meer dan 4.000 patiënten in de VTE-behandel (VTEt)-studies, gedurende een gemiddelde totale blootstelling van respectievelijk 20 dagen 1,7 jaar en 221 dagen (zie rubriek 5.1).

Vaak voorkomende bijwerkingen waren bloedingen, contusie, epistaxis en hematoom (zie tabel 3 voor het bijwerkingenprofiel en frequenties per indicatie).

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

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 geeft de bijwerkingen ingedeeld op basis van de systeem/orgaanklassen en frequenties gebruikmakend van de volgende indeling: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms

(≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) bij volwassenen voor respectievelijk nvAF en VTEp of VTEt en bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot < 18 jaar oud voor VTEt en preventie van herhaalde VTE.

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

Tabel 3: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse	**Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met nvAF, met één of meerdere risicofactoren (nvAF)**	**Behandeling van DVT en PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt) bij volwassen patiënten**	**Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Vaak	Vaak	Vaak
Trombocytopenie	Soms	Vaak	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheid, allergisch oedeem en anafylaxie	Soms	Soms	Vaak‡
Pruritus	Soms	Soms*	Vaak
Angio-oedeem	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen			
Bloeding van de hersenen†	Soms	Zelden	Niet bekend
Oogaandoeningen			
Ooghemorragie (waaronder conjunctivale hemorragie)	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloedvataandoeningen			

Systeem/orgaanklasse	Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met nvAF, met één of meerdere risicofactoren (nvAF)	Behandeling van DVT en PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt) bij volwassen patiënten	Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar
Bloeding, hematoom	Vaak	Vaak	Vaak
Hypotensie (waaronder hypotensie a.g.v. een verrichting)	Vaak	Soms	Vaak
Intra-abdominale bloeding	Soms	Niet bekend	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Epistaxis	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hemoptysis	Soms	Soms	Niet bekend
Bloeding in het ademhalingsstelsel	Zelden	Zelden	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen			
Nausea	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale bloeding	Vaak	Vaak	Niet bekend
Hemorroïdale bloeding	Soms	Soms	Niet bekend
Mondbloeding	Soms	Vaak	Niet bekend
Bloederige feces	Soms	Soms	Vaak
Rectale bloeding, bloedend tandvlees	Vaak	Vaak	Vaak
Retroperitoneale bloeding	Zelden	Niet bekend	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen			
Afwijkende leverfunctietest, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd bloedalkalinefosfatase, verhoogd bilirubine in bloed	Soms	Soms	Vaak
Verhoogd gammaglutamyltransferase	Vaak	Vaak	Niet bekend
Verhoogd alanineaminotransferase	Soms	Vaak	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Huiduitslag	Soms	Vaak	Vaak
Alopecia	Soms	Soms	Vaak
Erythema multiforme	Zeer zelden	Niet bekend	Niet bekend
Cutane vasculitis	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Spierbloeding	Zelden	Soms	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen			
Hematurie	Vaak	Vaak	Vaak
Anticoagulantia-gerelateerde nefropathie	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			
Abnormale vaginale bloedingen, urogenitale bloeding	Soms	Vaak	Zeer vaak[§]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			

Systeem/orgaanklasse	Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met nvAF, met één of meerdere risicofactoren (nvAF)	Behandeling van DVT en PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt) bij volwassen patiënten	Behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE bij pediatrische patiënten van 28 dagen tot jonger dan 18 jaar
Bloeding op de toedieningsplaats	Soms	Soms	Niet bekend
Onderzoeken			
Occult bloed positief	Soms	Soms	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Kneuzing	Vaak	Vaak	Vaak
Postprocedurele bloeding (waaronder postprocedureel hematoom, wondbloeding, hematoom op punctieplaats van bloedvat en bloeding op de katheterplaats), wondsecretie, bloeding op de plaats van een incisie (waaronder hematoom op incisieplaats), operatieve bloeding	Soms	Soms	Vaak
Traumatische hemorragie	Soms	Soms	Niet bekend

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

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

‡ Waaronder anafylactische reactie, geneesmiddelenovergevoeligheid en overgevoeligheid.
§ Waaronder zware menstruele bloeding, intermenstruele bloeding en vaginale bloeding.

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: 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 (zie rubriek 4.4).

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

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

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

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Farmacodynamische effecten

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

Apixaban vertoont ook anti-Factor Xa-activiteit (AXA) zoals duidelijk blijkt uit afname van de factor Xa-enzymactiviteit bij meerdere commerciële anti-Factor Xa tests, hoewel de resultaten verschilde per test. Gegevens van klinische studies bij volwassenen zijn alleen beschikbaar voor het Rotachrom® Heparine chromogeen-assay. De anti-Factor Xa-activiteit vertoont een sterk direct lineair verband met de plasmaconcentratie van apixaban en bereikt maximale waarden op het moment dat de plasmaconcentratie van apixaban maximaal is. Het verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en de anti-Factor Xa-activiteit is ongeveer lineair over een breed dosisbereik van apixaban. Resultaten van studies naar apixaban bij pediatrische patiënten geven aan dat het lineaire verband tussen apixabanconcentratie en AXA consistent is met het eerder gedocumenteerde verband bij volwassenen. Dit ondersteunt het gedocumenteerde werkingsmechanisme van apixaban als selectieve FXa-remmer.

Tabel 4 hieronder laat de voorspelde steady-state blootstelling en anti-factor-Xa-activiteit zien voor iedere indicatie voor volwassenen. Bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren die apixaban gebruiken voor de preventie van beroerte en systemische embolie, laten de resultaten een minder dan 1,7-voudige fluctuatie in piek-dalniveaus zien. Bij patiënten die apixaban gebruiken voor de behandeling van DVT en PE of voor de preventie van herhaalde DVT en PE laten de resultaten een minder dan 2,2-voudige fluctuatie in piek-dalniveaus zien.

Tabel 4: Voorspelde steady-state blootstelling en anti-factor Xa-activiteit van apixaban

	Apix. C_{max} (ng/mL)	**Apix. C_{min} (ng/mL)**	**Apix. anti-factor Xa activiteit max (IE/mL)**	**Apix. anti-factor Xa activiteit min (IE/mL)**
	Mediaan [5e, 95e percentiel]			
Preventie van beroerte en systemische embolie: nvAF				
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]
Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt)				
2,5 mg tweemaal daags	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg tweemaal daags	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg tweemaal daags	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

ARISTOTLE-studie
In de ARISTOTLE-studie werden in totaal 18.201 volwassen patiënten gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met apixaban 5 mg tweemaal daags (of 2,5 mg tweemaal daags bij specifieke patiënten [4,7%], zie rubriek 4.2) of warfarine (beoogde INR-bereik 2,0-3,0). Patiënten werden blootgesteld aan de werkzame stof in de studie gedurende gemiddeld 20 maanden. De gemiddelde leeftijd was 69,1 jaar, de gemiddelde $CHADS_2$-score was 2,1 en 18,9% van de patiënten had eerder een beroerte of TIA gehad.

Apixaban bereikte in de studie statistisch significante superioriteit voor het primaire eindpunt van preventie van beroerte (hemorragisch of ischemisch) en systemische embolie (zie tabel 5), vergeleken met warfarine.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met atriumfibrilleren in de ARISTOTLE-studie

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

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

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

Belangrijke secundaire eindpunten van ernstige bloedingen en overlijden ongeacht de oorzaak werden getest in een vooraf gespecificeerde hiërarchische teststrategie om de totale type 1-fout in de studie te controleren. Statistisch significante superioriteit werd ook bereikt in de belangrijkste secundaire eindpunten van zowel ernstige bloedingen en overlijden ongeacht de oorzaak (zie tabel 6). Bij betere controle van de INR verminderden de waargenomen voordelen van apixaban vergeleken met warfarine met betrekking tot het effect op overlijden ongeacht de oorzaak.

Tabel 6: Secundaire eindpunten voor patiënten met atriumfibrilleren in de ARISTOTLE-studie

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

*Ernstige bloeding zoals gedefinieerd volgens de criteria van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).
† 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 $CHADS_2$-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 $_2$-score, leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, status van nierfunctie, eerdere beroerte of TIA en diabetes waren consistent met de resultaten voor de totale populatie die in de studie werd onderzocht.

AVERROES-studie
In de AVERROES-studie werden in totaal 5.598 volwassen patiënten voor wie behandeling met VKA volgens onderzoekers niet geschikt leek, gerandomiseerd naar behandeling met apixaban 5 mg tweemaal daags (of 2,5 mg tweemaal daags bij specifieke patiënten [6,4%], zie rubriek 4.2) of acetylsalicylzuur. Acetylsalicylzuur werd gegeven als eenmaaldaagse dosis van 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) of 324 mg (6,6%) afhankelijk van het oordeel van de onderzoeker. Patiënten werden blootgesteld aan de werkzame stof in de studie voor een gemiddelde van 14 maanden. De gemiddelde leeftijd was 69,9 jaar, de gemiddelde CHADS$_2$-score was 2,0, en 13,6% van de patiënten had eerder een beroerte of TIA gehad.

Veelvoorkomende redenen dat VKA-behandeling niet geschikt was in de AVERROES-studie, waren o.a. het mogelijk/waarschijnlijk niet kunnen bereiken van INR's bij de benodigde intervallen (42,6%), patiënten die behandeling met VKA weigeren (37,4%), een CHADS2 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 Commitee) als gevolg van duidelijk bewijs van vermindering van beroerte en systemische embolie met een acceptabel veiligheidsprofiel.

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

In de studie bereikte apixaban statistisch significante superioriteit in het primaire eindpunt van preventie van beroerte (hemorragisch, ischemisch of niet nader gespecificeerd) of systemische embolie (zie tabel 7) vergeleken met acetylsalicylzuur.

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

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

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

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tussen apixaban en acetylsalicylzuur (zie tabel 8).

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

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

*Ernstige bloeding zoals gedefinieerd volgens criteria van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).
† Klinisch Relevant Niet Ernstig

nvAF-patiënten met ACS en/of die PCI ondergaan
AUGUSTUS, een open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd 2 bij 2 factorieel onderzoek, nam 4.614 volwassen patiënten met nvAF op die ACS (43%) hadden en/of een PCI (56%) ondergingen.

Alle patiënten kregen achtergrondtherapie met een P2Y12-remmer (clopidogrel: 90,3%) voorgeschreven volgens de lokale zorgstandaard.

Patiënten werden tot 14 dagen na de ACS en/of PCI gerandomiseerd naar apixaban 5 mg tweemaal daags (2,5 mg tweemaal daags als aan twee of meer van de criteria voor dosisverlaging werd voldaan; 4,2% kreeg een lagere dosis) of VKA en ofwel acetylsalicylzuur (81 mg eenmaal daags) of placebo. De gemiddelde leeftijd was 69,9 jaar, 94% van de gerandomiseerde patiënten had een CHA_2DS_2-VASc-score > 2, en 47% had een HAS-BLED-score > 3. Voor patiënten die waren gerandomiseerd naar VKA, was het gedeelte van de tijd in therapeutisch bereik (TTR) (INR 2-3) 56%, met 32% van de tijd onder TTR en 12% boven TTR.

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

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

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

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

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

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

Patiënten die cardioversie ondergaan
Aan de EMANATE, een open-label, multicenter studie, namen 1.500 volwassen patiënten deel die naïef waren voor orale antistollingsmiddelen of minder dan 48 uur waren voorbehandeld en die cardioversie voor nvAF zouden krijgen. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar apixaban of heparine en /of VKA ter preventie van cardiovasculaire bijwerkingen. Elektrische en/of farmacologische cardioversie werd uitgevoerd na ten minste 5 doses van apixaban 5 mg tweemaal daags (of 2,5 mg tweemaal daags bij geselecteerde patiënten (zie rubriek 4.2)) of minstens 2 uur na een oplaaddosis van 10 mg (of een 5 mg oplaaddosis bij geselecteerde patiënten (zie rubriek 4.2)) indien eerdere cardioversie nodig was. In de apixaban-groep kregen 342 patiënten een oplaaddosis (331 patiënten kregen de dosis van 10 mg en 11 patiënten kregen de dosis van 5 mg).

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

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

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

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

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

De gemiddelde leeftijd was 56,9 jaar en 89,8% van de gerandomiseerde patiënten hadden VTE-aandoeningen zonder aanwijsbare oorzaak.
Voor patiënten die gerandomiseerd waren naar warfarine was het gemiddelde percentage van tijd binnen het therapeutische bereik (TTR) (INR 2,0-3,0) 60,9. Apixaban liet een afname zien in herhaalde symptomatische VTE of VTE-gerelateerde overlijdens tussen de verschillende niveaus van centrum-TTR; binnen het hoogste kwartiel van TTR per centrum, was het relatieve risico voor apixaban vs. enoxaparine/warfarine 0,79 (95%-BI, 0,39, 1,61).

In het onderzoek liet apixaban zien dat het non-inferieur is aan enoxaparine/warfarine in het gecombineerde primaire eindpunt van vastgestelde herhaalde symptomatische VTE (niet-fatale DVT of niet-fatale PE) of VTE-gerelateerd overlijden (zie tabel 9).

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten in de AMPLIFY studie

	apixaban N=2.609 n (%)	enoxaparine/warfarine N=2.635 n (%)	Relatief risico (95% BI)
VTE of VTE-gerelateerd overlijden	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-gerelateerd overlijden	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE of overlijden met alle oorzaken	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
VTE 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, erst van PE, plaats van DVT thrombus en voorafgaande parenteraal heparinegebruik was meestal consistent.

Het primaire veiligheidseindpunt was ernstige bloeding. In de studie was apixaban statistisch superieur aan enoxaparine/warfarine in het primaire eindpunt [relatieve risico 0,31, 95%-betrouwbaarheidsinterval (0,17, 0,55), p-waarde < 0,0001] (zie tabel 10).

Tabel 10: Bloedingsresultaten in de AMPLIFY studie

	apixaban N = 2.676 n (%)	enoxaparine/warfarine N = 2.689 n (%)	Relatief risico (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-ernstige	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Alle bloedingen	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

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

AMPLIFY-EXT-studie

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

In de studie waren beide doseringen van apixaban statistisch superieur aan placebo in het primaire eindpunt van symptomatische, herhaalde VTE (niet-fatale DVT of niet-fatale PE) of overlijden met alle oorzaken (zie tabel 11).

Tabel 11: Werkzaamheidsresultaten in de AMPLIFY-EXT-studie

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

	n (%)				
Herhaalde VTE of overlijden met alle oorzaken	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40)[¥]	0,19 (0,11, 0,33)[¥]
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†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Niet-fatale PE†	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)

[¥] 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)

† Individuele patiënten kunnen meer dan één bijwerking hebben en in beide classificaties vertegenwoordigd zijn

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

Het primaire veiligheidseindpunt was ernstige bloeding tijdens de behandelperiode. In de studie was de incidentie van ernstige bloedingen voor beide apixabandoseringen niet statistisch verschillend van placebo. Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige + CRNM, niet-ernstige en alle bloedingen tussen de apixaban 2,5 mg tweemaal daags en placebo behandelgroepen (zie tabel 12).

Tabel 12: Bloedingsresultaten in de AMPLIFY-EXT-studie

	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Relatief risico (95%-BI)**	
	2,5 mg (N = 840)	**5,0 mg** (N = 811)	(N = 826)	**Apix 2,5 mg** vs. placebo	**Apix 5,0 mg** vs. placebo
		n (%)			
Ernstig	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Ernstige + 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

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

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

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

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

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

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

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

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

In de apixabangroep overleden 3 patiënten en in de standaardzorggroep overleed 1 patiënt, en al deze sterfgevallen werden door de onderzoeker beoordeeld als niet behandelingsgerelateerd. Geen enkel van

deze sterfgevallen was te wijten aan een VTE-voorval of bloeding volgens de vaststelling zoals uitgevoerd door de onafhankelijke beoordelingscommissie van voorvallen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabel 14: dosering van apixaban in de SAXOPHONE-studie

Gewichtsbereik	Doseringsschema

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

Distributie

De plasma-eiwitbinding bij volwassen is ongeveer 87%. Het distributievolume (Vss) is ongeveer 21 liter.

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

Biotransformatie en eliminatie

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

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

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

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

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

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

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

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

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

Postnatale leeftijd (geslacht)	GFR-referentiebereik (ml/min/1.73 m^2)	eGFR-drempel* om in aanmerking te komen
1 week (jongens en meisjes)	41±15	≥ 8
2-8 weken (jongens en meisjes)	66±25	≥ 12
> 8 weken tot < 2 jaar (jongens en meisjes)	96±22	≥ 22
2-12 jaar (jongens en meisjes)	133 ± 27	≥ 30
13-17 jaar (jongens)	140 ± 30	≥ 30
13-17 jaar (meisjes)	126 ± 22	≥ 30

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

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

Leverinsufficiëntie

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

Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie.

Geslacht

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

Bij pediatrische patiënten zijn geslachtverschillen in farmacokinetische eigenschappen niet onderzocht.

Etnische afkomst en ras

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

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

Lichaamsgewicht

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

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

Verband tussen farmacokinetiek/farmacodynamiek

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Microkristallijne cellulose
Lactose anhydraat
Natriumlaurylsulfaat
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Hypromellose 2910 (E464)
Lactosemonohydraat
Titaniumdioxide (E171)
Triacetine
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC//Alu blisterverpakkingen, PVC/PE/PVDC//Alu blisterverpakkingen en HDPE flessen.

Verpakkingsgroottes: Dozen met blisters met 14, 16, 20, 28, 32, 56, 60, 100, 105 en 120 filmomhulde tabletten; HDPE flessen met 56, 60, 63, 70, 100, 105, 112, 168, 200, 210, 250 en 500 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootte van 500 filmomhulde tabletten zal alleen voor ziekenhuis en kleinere verdeling worden gebruikt.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

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

RVG 131295

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 november 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.5: 13 augustus 2026