

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ELIQUIS 2,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg apixaban.

Hulpstoffen:

Elke filmomhulde tablet bevat 51,43 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Gele, ronde tabletten met de inscriptie 893 aan de ene zijde en 2½ aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

Bij patiënten die een heupvervangingsoperatie ondergaan:

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

Bij patiënten die een knie vervangingsoperatie ondergaan:

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

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

Overstappen van parenterale antistollingsmiddelen op apixaban (en vice versa) is mogelijk bij de volgende geplande dosis (zie rubriek 4.5).

Nierinsufficiëntie

Omdat er geen klinische ervaring is bij patiënten met een creatinineklaring van < 15 ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, wordt apixaban niet aangeraden bij deze patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Beperkte klinische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 – 29 ml/min) toont aan dat apixaban plasmaconcentraties zijn verhoogd bij deze patiënten populatie, daarom moet apixaban met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

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

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

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

Patiënten met verhoogde leverenzymen (ALAT/ASAT >2 x ULN) of totaal bilirubine $\geq 1,5$ x ULN werden uit de klinische onderzoeken uitgesloten. Daarom moet ELIQUIS met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Het ALAT dient te worden gemeten als deel van de standaard preoperatieve evaluatie (zie rubriek 4.4).

Lichaamsgewicht

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2)

Geslacht

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2)

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Klinisch significante actieve bloedingen.
- Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico (zie rubriek 5.2)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingsrisico

Zoals bij andere antistollingsmiddelen dienen patiënten die ELIQUIS 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, zoals: aangeboren of verworven bloedingsstoornissen; actieve ulceratieve maagdarmziekte; bacteriële endocarditis; trombocytopenie; bloedplaatjesafwijkingen; voorgeschiedenis van hersenbloeding; ernstige ongecontroleerde hypertensie; en een recente hersen-, ruggenmerg- of oogoperatie. Toediening van ELIQUIS dient te worden stopgezet als ernstige bloeding optreedt (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Nierinsufficiëntie:

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 rubrieken 4.2 en 5.2).

Beperkte klinische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 – 29 ml/min) toont aan dat apixaban plasmaconcentraties zijn verhoogd bij deze patiënten populatie, daarom moet apixaban, alleen of in combinatie met acetylsalicylzuur, met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten, wegens mogelijk hoger bloedingsrisico (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

Er is beperkte klinische ervaring bij oudere patiënten die ELIQUIS in combinatie met acetylsalicylzuur krijgen. Deze combinatie dient met voorzichtigheid te worden gebruikt wegens mogelijk hoger bloedingsrisico.

Leverinsufficiëntie:

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

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

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

Patiënten met verhoogde leverenzymen ALAT/ASAT >2 x ULN of totaal bilirubine \geq 1,5 x ULN werden uit de klinische onderzoeken uitgesloten. Daarom moet ELIQUIS met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubrieken 5.2). Het ALAT dient te worden gemeten als deel van de standaard preoperatieve evaluatie.

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

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

Interactie met inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp

Het gelijktijdige gebruik van ELIQUIS 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. Sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp dienen met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Interactie met andere geneesmiddelen die van invloed zijn op de hemostase

Voorzichtigheid is geboden als patiënten gelijktijdig worden behandeld met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID' s), waaronder acetylsalicylzuur. Andere plaatjesaggregatiereemers of andere antitrombotische middelen worden niet gelijktijdig met ELIQUIS aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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 het postoperatieve 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 ELIQUIS worden verwijderd. Het risico kan ook worden verhoogd door traumatische of herhaalde epidurale of spinale punctie. Patiënten moeten frequent worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van neurologische beperkingen (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 gegevens 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 weggelaten 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.

Heupfractuuroperatie

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

Laboratoriumparameters

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

Informatie over hulpstoffen

ELIQUIS bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen met galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Van werkzame stoffen die een matig remmend effect hebben op de apixaban-eliminatie routes, CYP3A4 en/of P-gp, wordt verwacht dat ze de plasmaconcentraties van apixaban in mindere mate verhogen. Zo leidde bijvoorbeeld het als een matige CYP3A4- en een zwakke P-gp-remmer beschouwde diltiazem (360 mg eenmaal daags) tot een 1,4-voudige toename van de gemiddelde AUC en een 1,3-voudige toename van de C_{max} van apixaban. Naproxen (500 mg, eenmalige dosis) een remmer van P-gp, maar geen remmer van CYP3A4, leidde tot een 1,5-voudige en 1,6-voudige toename van respectievelijk de gemiddelde AUC en de gemiddelde C_{max} van apixaban. Er is geen dosisaanpassing voor apixaban nodig bij gelijktijdige toediening met minder krachtige remmers van CYP3A4 en/of P-gp.

Inductoren van CYP3A4 en P-gp

Gelijktijdige toediening van apixaban met rifampicine, een sterke inductor van zowel CYP3A4 als P-gp, leidde tot een afname van ongeveer 54% en 42% in respectievelijk de gemiddelde AUC en de gemiddelde C_{max} van apixaban. Het gelijktijdige gebruik van apixaban met andere sterke CYP3A4- en P-gp-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan ook leiden tot

verlaagde plasmaconcentraties van apixaban. Er is geen dosisaanpassing voor apixaban nodig tijdens gelijktijdige behandeling met dergelijke middelen. Sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp dienen echter met voorzichtigheid te worden toegediend bij gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.4).

Antistollingsmiddelen

Na gecombineerde toediening van enoxaparin (40 mg, eenmalige dosis) en apixaban (5 mg, eenmalige dosis), werd een additief effect op de anti-factor Xa-activiteit waargenomen.

Vanwege een verhoogd bloedingsrisico is voorzichtigheid geboden als patiënten gelijktijdig worden behandeld met andere antistollingsmiddelen (zie rubriek 4.4).

Plaatjesaggregatieremmers en NSAID's

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 in Fase-1-studies resulteerde niet in een relevante toename van de 'template' bloedingstijd, plaatjesaggregatie of stollingstests (PT, INR en aPTT) in vergelijking met toediening van de plaatjesaggregatieremmers zonder apixaban.

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. ELIQUIS dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als het gelijktijdig met NSAID's (waaronder acetylsalicylzuur) wordt toegediend, aangezien deze geneesmiddelen doorgaans het bloedingsrisico verhogen. In een klinisch onderzoek bij patiënten met acuut coronair syndroom is een significante toename van bloedingsrisico gemeld bij de combinatie van apixaban, acetylsalicylzuur en clopidogrel. Gelijktijdige toediening van ELIQUIS wordt niet aangeraden met middelen die met ernstige bloedingen worden geassocieerd zoals: niet-gefractioneerde heparines en heparinederivaten (waaronder heparines met laag moleculair gewicht (LMWH)), oligosacchariden die de Factor Xa remmen (bijv. fondaparinux), directe trombine-II-remmers (bijv. desirudine), trombolytische middelen, GPIIb/IIIa-receptorantagonisten, thiënoprydinen (bijv. clopidogrel), dipyridamole, dextran, sulfinpyrazon, antagonist van vitamine K en andere orale antistollingsmiddelen.

Andere gelijktijdige therapieën

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

Effect van apixaban op andere geneesmiddelen

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

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

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van apixaban bij zwangere vrouwen. Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductieve toxiciteit. Apixaban wordt niet aangeraden tijdens zwangerschap.

Borstvoeding

Het is onbekend of apixaban of metabolieten daarvan bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit over dieren beschikbare gegevens blijkt dat apixaban in de melk wordt uitgescheiden. Bij rattenmelk werd een hoge ratio melk/moederplasma (C_{max} circa 8, AUC circa 30) vastgesteld, mogelijk vanwege actief transport in de melk. Een risico voor pasgeborenen en zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten om met de borstvoeding te stoppen of om de behandeling met apixaban stop te zetten/niet te starten.

Vruchtbaarheid

Studies met dieren die direct apixaban kregen toegediend hebben geen effect op de vruchtbaarheid uitgewezen. Bij de vrouwelijke nakomelingen van zwangere ratten die met apixaban waren behandeld namen echter paring en vruchtbaarheid af (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van apixaban is beoordeeld in één fase-II- en drie fase-III-studies. Hierbij werden 5.924 patiënten die een zware orthopedische operatie ondergingen aan de onderste ledematen (electieve heupvervangings- of electieve knieoperatie) blootgesteld aan tweemaal daags 2,5 mg apixaban en behandeld gedurende maximaal 38 dagen.

In totaal ondervond 11% van de patiënten die waren behandeld met tweemaal daags 2,5 mg apixaban bijwerkingen. Zoals bij andere antistollingsmiddelen kunnen tijdens behandeling met apixaban bloedingen optreden bij aanwezigheid van gerelateerde risicofactoren zoals organische laesies die snel gaan bloeden. Vaak voorkomende bijwerkingen waren anemie, hemorragie, kneuzing en nausea. De bijwerkingen dienen te worden geïnterpreteerd binnen de chirurgische setting.

De bijwerkingen in het ene fase-II-onderzoek en de drie fase-III-onderzoeken zijn in tabel 1 op basis van systeem/orgaanklasse (MedDRA) en frequentie gerangschikt.

Tabel 1: Bijwerkingen bij patiënten die electieve heup- of knieoperatie ondergaan

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		
Anemie (inclusief postoperatieve en hemorragische anemie, en desbetreffende laboratoriumparameters)	Trombocytopenie (inclusief verlaagde plaatjestelling)	
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>		
		Overgevoeligheid
<i>Oogaandoeningen</i>		
		Oculaire hemorragie (waaronder conjunctiva hemorragie)
<i>Bloedvataandoeningen</i>		
Hemorragie (waaronder hematoom, en vaginale en uretrale bloeding)	Hypotensie (waaronder procedurele hypotensie)	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		
	Epistaxis	Haemoptysis
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>		
Nausea	Maagdarmbloedingen (waaronder bloedbraken en melaena), bloederige faeces	Rectale hemorragie, gingiva-bloeding
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		
	Transaminasen verhoogd (waaronder verhoogd alanine-aminotransferase verhoogd en alanine-aminotransferase abnormaal), aspartaataminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverfunctietest abnormaal, bloed alkalinefosfatase verhoogd, bloed bilirubine verhoogd	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>		
		Spierbloeding
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		
	Hematurie (waaronder desbetreffende laboratoriumparameters)	
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>		
Kneuzing	Postprocedurebloeding (waaronder hematoom na verrichting, hemorragie wond, hematoom op punctieplaats van bloedvat en bloeding op de katheterplaats) wondsecretie, bloeding op de plaats van een snee (waaronder hematoom op incisieplaats), operatieve hemorragie	

Zoals bij elk antistollingsmiddel kan het gebruik van ELIQUIS 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).

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum voor ELIQUIS. 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 of de transfusie van vers bevroren plasma moet worden overwogen.

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken had oraal toegediende apixaban bij gezonde proefpersonen in doses tot 50 mg per dag gedurende 3 tot 7 dagen (25 mg tweemaal daags (bid) gedurende 7 dagen of 50 mg eenmaal daags (QD) gedurende 3 dagen) [10 keer de dagelijkse maximale voor de mens aanbevolen dosis] geen klinisch relevante negatieve effecten.

Een preklinische studie met honden wees uit dat orale toediening van actieve kool tot 3 uur na toediening van apixaban de blootstelling aan apixaban reduceerde; derhalve kan het gebruik van actieve kool worden overwogen bij de behandeling van een overdosis apixaban.

Als levensbedreigende bloedingen niet via de bovenstaande maatregelen onder controle kunnen worden gebracht, kan toediening van recombinantfactor VIIa worden overwogen. Er is echter 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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: {nog niet toegewezen}, ATC-code: <nog niet toegewezen>

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 verlenget apixaban stollingstests zoals protrombinetijd (PT), INR en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT). De veranderingen die bij deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis worden waargenomen zijn gering en variëren sterk. Ze worden niet aanbevolen om de farmacodynamische effecten van apixaban te beoordelen.

Apixaban vertoont ook anti-FXa-activiteit zoals duidelijk blijkt uit afname van de factor-Xa-enzymactiviteit bij meerdere commerciële anti-FXa tests, hoewel de resultaten verschilden per test. Gegevens van klinische onderzoeken zijn alleen beschikbaar voor het Rotachrom Heparine chromogeen-assay waarvan de resultaten hieronder worden getoond. De anti-FXa-activiteit vertoont een sterk direct lineair verband met de plasmaconcentratie van apixaban en bereikt maximale waarden op het moment dat de plasmaconcentratie van apixaban maximaal is. Het verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en de anti-FXa-activiteit is lineair over een breed dosisbereik van apixaban, en de nauwkeurigheid van het Rotachrom-assay ligt ruim binnen aanvaardbare grenzen voor gebruik in een klinisch laboratorium. De dosis- en concentratiegerelateerde veranderingen die zijn waargenomen na toediening van apixaban zijn sterker, en minder variabel bij anti-FXa-activiteit dan bij stollingstests.

De voorspelde steady-state maximale en minimale anti-FXa-activiteit bij apixaban 2,5 mg BID dosering zijn respectievelijk 1,3 IE/ml (5e/95e percentiel 0,67 -2,4 IE/ml) en 0,84 IE/ml (5e/95e percentiel 0,37 -1,8 IE/ml). Hieruit blijkt een minder dan 1,6-voudige schommeling in maximale/minimale anti-FXa-activiteit gedurende het doseringsinterval.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische apixaban-programma werd opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van apixaban aan te tonen bij de preventie van VTE bij een breed scala aan volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangingsoperatie ondergaan. In totaal werden 8.464 patiënten gerandomiseerd bij twee toonaangevende, dubbelblinde, multinationale studies, waarbij apixaban 2,5 mg oraal tweemaal daags (4.236 patiënten) werd vergeleken met enoxaparine 40 mg eenmaal daags (4.228 patiënten). Tot deze totale groep behoorden 1.262 patiënten (618 in de apixaban-groep) van 75 jaar of ouder, 1.004 patiënten (499 in de apixaban-groep) met een laag lichaamsgewicht (≤ 60 kg), 1.495 patiënten (743 in de apixaban-groep) met BMI ≥ 33 kg/m², en 415 patiënten (203 in de apixaban-groep) met matige nierinsufficiëntie.

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

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

Apixaban bleek statistisch superieur aan enoxaparine bij zowel electieve heup- als knievervangingschirurgie (zie tabel 2), betreffende het reduceren van het primaire eindpunt, een samenstelling van Alle VTE/dood (ongeacht oorzaak), als ook het eindpunt Ernstige VTE, een samenstelling van proximale DVT, niet-fatale PE, en VTE-gerelateerd overlijden.

Tabel 2: Werkzaamheidsresultaten van toonaangevende fase-III-studies

Studie	ADVANCE-3 (heup)			ADVANCE-2 (knie)		
	Apixaban 2,5 mg po bid	Enoxaparine 40 mg sc od	p- waarde	Apixaban 2,5 mg po bid	Enoxaparine 40 mg sc od	p- waarde
Dosering	2,5 mg po bid	40 mg sc od		2,5 mg po bid	40 mg sc od	
Duur van de behandeling	35 ± 3 d	35 ± 3 d		12 ± 2 d	12 ± 2 d	
Totale VTE/overlijden (alle oorzaken)						
Aantal voorvallen/proefpersonen	27/1.949	74/1.917		147/976	243/997	
Frequentie van voorvallen	1,39%	3,86%	<0,0001	15,06%	24,37%	<0,0001
Relatief risico 95% CI	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
Ernstige VTE						
Aantal voorvallen/proefpersonen	10/2.199	25/2.195		13/1.195	26/1.199	
Frequentie van voorvallen	0,45%	1,14%	0,0107	1,09%	2,17%	0,0373
Relatief risico 95% CI	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

De veiligheidseindpunten Ernstige bloedingen, de samenstelling van ernstige en klinisch relevante niet-ernstige (CRNM) bloedingen, en Alle bloedingen liet vergelijkbare cijfers zien voor patiënten behandeld met 2,5 mg apixaban en patiënten behandeld met 40 mg enoxaparine (zie tabel 3). Alle bloedingscriteria betroffen bloedingen op de operatieplaats.

Tabel 3: Bloedingsresultaten van toonaangevende fase-III-studies*

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

* Alle bloedingscriteria omvatten bloedingen op de operatieplaats.

1 Omvat voorvallen die optraden na eerste dosis enoxaparine (vóór de operatie)

2 Omvat voorvallen die optraden na eerste dosis apixaban (na de operatie)

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

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

Pediatrie patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

Distributie

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

Biotransformatie en eliminatie

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

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

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

Nierinsufficiëntie

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

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.

Ouderen

Oudere patiënten (boven 65 jaar) hadden hogere plasmaconcentraties dan jongere patiënten, met gemiddelde AUC-waarden die ongeveer 32% hoger waren.

Geslacht

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

Etnische afkomst en ras

De resultaten van fase-1-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 na electieve heup- of knieervangingsoperatie kwamen overeen met de fase-1-resultaten.

Lichaamsgewicht

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

Verband tussen farmacokinetiek/farmacodynamiek

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit conventioneel preklinisch onderzoek naar veiligheid, toxiciteit bij herhaalde doseringen, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, vruchtbaarheid en embryofetale ontwikkeling hebben geen nadelige gevolgen voor de mens aan het licht gebracht. Bij de nakomelingen van zwangere met apixaban behandelde ratten namen paring en vruchtbaarheid af. Deze effecten waren minimaal en werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Watervrije lactose
Microkristallijne cellulose (E460)
Natriumcroscarmellose
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Lactosemonohydraat
Hypromellose (E464)
Titaniumdioxide (E171)
Triacetine (E1518)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC-blisterverpakkingen van 10 filmomhulde tabletten. Dozen van 10, 20 en 60.

Geperforeerde PVC/PVDC-blisterverpakkingen met eenheidsdoses van 60x1 filmomhulde tablet of 100x1 filmomhulde tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Verenigd Koninkrijk

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Bristol-Myers Squibb S.R.L
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni, Frosinone
Italië

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in Module 1.8.1. van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het middel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan en zoals overeengekomen in versie 6.0 van het Risk Management Plan (RMP), opgenomen in Module 1.8.2. van de handelsvergunning en in enige daaropvolgende, door de CHMP goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van de CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend

- Wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheids-specificatie (Safety specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt
- Op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ELIQUIS 2,5 mg filmomhulde tabletten
Apixaban

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere filmomhulde tablet bevat 2,5 mg apixaban.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Meer informatie vindt u in de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
60 x 1 filmomhulde tablet
100 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Verenigd Koninkrijk

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

EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000

13. PARTIJNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ELIQUIS 2,5 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

PVC/PVDC-blisterverpakkingen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ELIQUIS 2,5 mg filmomhulde tabletten
apixaban

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

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Batch

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

ELIQUIS 2,5 mg filmomhulde tabletten apixaban

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

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

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

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

Na een operatie aan de heup of knie loopt u mogelijk een hoger risico op het ontstaan van bloedstolsels in de aderen van uw benen. Hierdoor kunnen uw benen opzwellen, met of zonder pijn. Als een bloedstolsel van uw been naar uw longen beweegt kan het daar de bloedtoevoer blokkeren, wat zorgt voor ademnood, met of zonder borstkaspijn. Deze toestand (longembolie) kan levensbedreigend zijn en moet er onmiddellijk medische hulp gezocht worden.

ELIQUIS wordt specifiek gebruikt bij volwassenen om de vorming van bloedstolsels na heup- of knieervangingsoperaties te voorkomen.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor apixaban of één van de andere stoffen in ELIQUIS. deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- als u **hevig bloedt**
- als u een **leverziekte** heeft die leidt tot een verhoogd risico op bloedingen (hepatische coagulopathie)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Praat met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken als u één van de onderstaande punten heeft:

- een **verhoogd risico op bloedingen**, zoals:
 - **Bloedingstoornissen**, waaronder aandoeningen die leiden tot verminderde activiteit van de bloedplaatjes

- **een actieve of recente zweer** in uw maag of darmen
 - **infectie van het hart** (bacteriële endocarditis)
 - **een recente hersenbloeding**
 - **zeer hoge bloeddruk** die niet onder controle is door medische behandeling
 - **een recente operatie aan uw hersenen, ruggenmerg of oog**
- een **ernstige nierziekte of als u dialyseert**
 - een **leverprobleem of lever problemen in het verleden**
Uw arts zal de werking van uw lever testen voordat u ELIQUIS gebruikt en het zal voorzichtig worden gebruikt bij patiënten tekenen van afwijkende werking van de lever.
 - u een **buisje (katheter) in uw rug of een injectie in uw wervelkolom heeft gehad** (voor verdoving of vermindering van pijn), uw arts zal u vertellen om ELIQUIS in te nemen 5 uur of langer na het verwijderen van de katheter.

Kinderen en adolescenten

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ELIQUIS nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

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

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van ELIQUIS versterken en de kans op ongewenste bloedingen verhogen.

- sommige **geneesmiddelen tegen schimmelinfecties** (ketoconazol, enz.)
- sommige **antivirale geneesmiddelen tegen hiv /aids** (bijv. ritonavir)
- andere **geneesmiddelen die worden gebruikt om bloedstolling te verminderen** (bijv. enoxaparine, enz.)
- **ontstekingsremmende of pijnbestrijdende geneesmiddelen** (bijv. aspirine of naproxen)
- **geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk of hartproblemen** (bijv. diltiazem)

De volgende geneesmiddelen kunnen het vermogen van ELIQUIS verminderen om de vorming van bloedstolsels te helpen voorkomen.

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

Waarop moet u letten met eten en drinken?

ELIQUIS kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gaat gebruiken.

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

De tablet bevat lactose (een soort suiker). Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde soorten suiker niet goed verdraagt, neem dan contact op met hem/haar voor u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

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

Dosis

De gebruikelijke dosering is tweemaal daags één tablet van 2,5 mg, bijvoorbeeld één 's morgens en één 's avonds. Probeer de tabletten elke dag op dezelfde tijdstippen in te nemen om u eraan te herinneren dat u ze in moet nemen.

U dient de eerste tablet 12 tot 24 uur na uw operatie in te nemen.

Slik de tablet door met een slok water.

U dient elke dag tweemaal daags één tablet in te nemen zolang als uw arts verteld dat u dit moet innemen.

Duur van de behandeling

Als u een zware **heup**operatie hebt ondergaan, zult u meestal de tabletten gedurende 32 tot 38 dagen gebruiken

Als u een zware **kn**ieoperatie hebt ondergaan, zult u meestal de tabletten gedurende 10 tot 14 dagen gebruiken

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

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

Als u meer ELIQUIS heeft ingenomen dan wordt aanbevolen, kunt u een verhoogde kans op bloedingen hebben. Als bloedingen optreden, kan een operatie of bloedtransfusie nodig zijn.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

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

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

Als u stopt met het innemen van dit middel

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

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

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ELIQUIS bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

ELIQUIS kan bloedingen veroorzaken die potentieel levensbedreigend kunnen zijn. De bloedingen hoeven niet opvallend te zijn en kunnen mogelijk leiden tot bloedarmoede (een lage bloedceltelling die vermoeidheid of bleekheid kan veroorzaken).

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak: treft meer dan 1 op de 10 gebruikers
- vaak: treft 1 tot 10 op de 100 gebruikers
- soms: treft 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers
- zelden: treft 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
- zeer zelden: treft minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

Vaak voorkomende bijwerkingen

- Bloedarmoede dat vermoeidheid of bleekheid kan veroorzaken
- Bloedingen waaronder:
 - bloed in de urine (kleurt de urine roze of rood)
 - blauwe plekken en zwellingen
 - vaginale bloedingen
- Misselijkheid

Soms voorkomende bijwerkingen

- Verlaagd aantal bloedplaatjes in uw bloed (kan de stolling beïnvloeden)
- Bloedingen waaronder:
 - bloedingen die optreden na uw operatie, waaronder blauwe plekken en zwellingen, bloed of vocht dat uit de operatiewond/-incisie komt (wondafscheiding)
 - bloedingen in uw maag, darmen of bloed in de ontlasting
 - bloed dat bij laboratoriumonderzoek in de urine wordt aangetroffen
 - neusbloedingen
- Lage bloeddruk waardoor u zich flauw kunt voelen of een versnelde hartslag kunt krijgen
- Bloedtests waaruit blijkt dat sprake is van:
 - een abnormale leverfunctie
 - een verhoogde concentratie van sommige leverenzymen
 - een verhoogde concentratie bilirubine, een afbraakproduct van rode bloedcellen wat gele verkleuring van de huid en de ogen kan veroorzaken).

Zelden voorkomende bijwerkingen:

- Allergische reacties (overgevoeligheid) die kunnen leiden tot: opzwellen van het gezicht, de lippen, de mond, de tong en/of keel en ademhalingsmoeilijkheden. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u één van deze symptomen waarneemt.

- Bloedingen:

- in een spier
- in uw ogen
- uit uw tandvlees en bloed in uw speeksel wanneer u hoest
- uit uw rectum

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterverpakking en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is apixaban. Elke tablet bevat 2,5 mg apixaban.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Tabletkern: **watervrije lactose**, microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat (E470b).
 - Filmomhulling: **lactosemonohydraat**, hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171), triacetine, ijzeroxide geel (E172).

Hoe ziet ELIQUIS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten zijn geel, rond en voorzien van '893' aan de ene zijde en '2½' aan de andere zijde.

De tabletten worden geleverd in doordrukstrips in doosjes van 10, 20 en 60 filmomhulde tabletten.

Er zijn ook doordrukstrips met eenheidsdoses in doosjes met 60 en 100 filmomhulde tabletten verkrijgbaar voor gebruik in ziekenhuizen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Bristol-Myers Squibb S.R.L
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni, Frosinone
Italië

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

België/Belgique/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

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