Risicominimalisatie-materiaal over de risico's van apixaban
Gids voor de voorschrijver

Dit risicominimalisatiemateriaal is ook interactief beschikbaar op www.eliquis-arma-hcp.nl

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van apixaban te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). U dient dit materiaal te gebruiken bij patiënten die apixaban voorgeschreven krijgen.

Apixaban is geïndiceerd voor de preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangingsoperatie hebben ondergaan, ter preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met een of meer risicofactoren en ter behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen.

Zoals bij andere antistollingsmiddelen dienen patiënten die apixaban gebruiken nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van bloedingen.

Het wordt aangeraden dit geneesmiddel met voorzichtigheid te gebruiken bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloeding.

Apixaban patiënten dienen ingelicht te worden over het risico op bloedingen, waartoe een waarschuwingskaart voor de patiënt bestaat.

De volgende punten worden beschreven in deze gids:

- Aanbevelingen voor dosering en behandelduur
- Aanbevelingen voor aanpassing van de dosis bij risicogroepen, waaronder patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen
- Details over patiënten die mogelijk een hoger risico op bloeden hebben
- Richtlijnen met betrekking tot de overstap van of naar apixaban behandeling
- Richtlijnen met betrekking tot een operatie of invasieve procedure
- Spinale/epidurale anesthesie of punctie
- Tijdelijke onderbreking
- Behandeling van situaties met overdosering en bloedingen
- Het gebruik van stollingstesten en de interpretatie hiervan

oktober 2021

Inhoudsopgave

Waarschuwingskaart voor de patiënt 5

Therapeutische indicatie: Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF), met een of meer risicofactoren 6

- Aanbevelingen voor dosering 6
- Aanbevelingen voor dosisverlaging 6
- Speciale populaties: 7
- Patiënten met nierinsufficiëntie 7
- Patiënten met leverinsufficiëntie 7
- Patiënten die katheterablatie ondergaan 8
- Patiënten die cardioversie ondergaan 8

Therapeutische indicatie: Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen 9

- Aanbevelingen voor dosering en behandelduur 9
- Speciale populaties: 10
- Patiënten met nierinsufficiëntie 10
- Patiënten met leverinsufficiëntie 10
- Patiënten met PE die hemodynamisch instabiel zijn of die trombolyse of pulmonale embolectomie nodig hebben 10
- Patiënten met actieve kanker 10

Therapeutische indicatie: Preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTEp) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangingsoperatie hebben ondergaan. 11

- Aanbevelingen voor dosering en behandelduur 11
- Speciale populaties: 12
- Patiënten met nierinsufficiëntie 12
- Patiënten met leverinsufficiëntie 12

Veiligheidsinformatie voor alle indicaties 13

Patiënten die mogelijk een hoger risico hebben op bloedingen 13-14

Overstappen naar en van apixaban 15

Operaties en invasieve interventies 16

Spinale/epidurale anesthesie of punctie 17

Tijdelijke onderbreking 17

Behandelen van overdosering en bloedingen 18

Gebruik van antistollingstesten 18-19

Waarschuwingskaart voor de patiënt

Gelieve alle patiënten die behandeld worden met apixaban 2,5 mg of 5 mg een 'Waarschuwingskaart voor de patiënt' te geven en hen te informeren over het belang en de gevolgen van antistollingsbehandeling. U dient hen met name te informeren over het belang van de therapietrouw, over signalen die kunnen wijzen op bloedingen en wanneer ze contact op moeten nemen met een medisch hulpverlener. De Waarschuwingskaart voor de patiënt is in het doosje van de apixaban 2,5 mg en 5 mg verpakking ingevoegd samen met de Patiëntenbijsluiter.

Deze 'Waarschuwingskaart voor de patiënt' geeft informatie aan zorgverleners over de antistollingsbehandeling en bevat belangrijke contactinformatie in noodgevallen. U dient uw patiënten te adviseren om de 'Waarschuwingskaart voor de patiënt' altijd bij zich te dragen en deze aan alle zorgverleners te laten zien. Tevens moeten zij eraan herinnerd worden om de zorgverleners te informeren dat zij apixaban nemen in het geval zij een operatie of invasieve interventie dienen te ondergaan.

Therapeutische indicatie:

Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF), met een of meer risicofactoren

Risicofactoren voor beroerte bij nvAF zijn onder andere: een eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA); leeftijd ≥ 75 jaar; hypertensie; diabetes mellitus; symptomatisch hartfalen (NYHA klasse ≥ II).

Aanbevelingen voor dosering

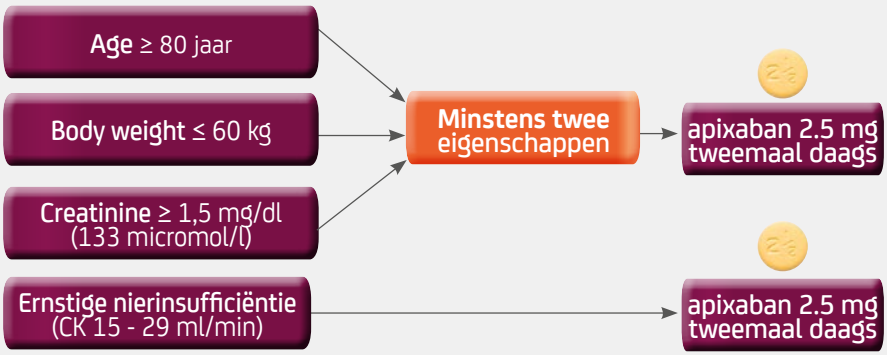
De aanbevolen dosis van apixaban is tweemaal daags 5 mg oraal ingenomen met water en met of zonder voedsel. De behandeling dient over een langere termijn te worden voortgezet.

Aanbevelingen voor dosisverlaging

Er is geen dosisverlaging nodig, tenzij patiënten voldoen aan minstens twee van de volgende eigenschappen: leeftijd ≥ 80 jaar, lichaamsgewicht ≤ 60 kg of serumcreatinine ≥ 1,5 mg/dl (133 micromol/l). Dan is de aanbevolen dosering van apixaban 2,5 mg tweemaal daags oraal ingenomen.

Bij patiënten met specifieke kenmerken van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CK] 15 – 29 ml/min), is de aanbevolen dosis van apixaban eveneens 2,5 mg tweemaal daags oraal ingenomen.

ABC-criteria voor de apixaban 2,5 mg tweemaal daags dosering



Speciale populaties:

Patiënten met nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie	
Dialyse	Niet aanbevolen
Zeer ernstige nierinsufficiëntie (CK <15 ml/min)	Niet aanbevolen
Ernstige nierinsufficiëntie (CK 15–29 ml/min)	Dosisverlaging naar 2,5 mg tweemaal daags
Lichte (CK 51-80 ml/min) of matige (CK 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie	5 mg tweemaal daags. Er is geen dosisaanpassing nodig bij deze patiënten, behalve als de patiënt voldoet aan de criteria voor dosisverlaging naar 2,5 mg tweemaal daags. De criteria zijn gebaseerd op leeftijd, lichaamsgewicht en/of serumcreatinine *(zie rubriek 'Aanbevelingen voor dosisverlaging')*

Patiënten met leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie	
Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico	Gecontra-indiceerd
Ernstige leverinsufficiëntie	Niet aanbevolen
Milde of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh A of B)	Met voorzichtigheid gebruiken Geen dosisaanpassing nodig

Voordat de behandeling met apixaban wordt gestart, dient een leverfunctietest te worden uitgevoerd. Patiënten met verhoogde leverenzymen, alanine aminotransferase (ALAT)/ aspartaat aminotransferase (ASAT) >2 x ULN of totaal bilirubine ≥ 1,5 x ULN werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Daarom moet apixaban met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Patiënten die katheterablatie ondergaan

Apixaban kan gecontinueerd worden bij patiënten die katheterablatie voor atriumfibrilleren ondergaan.

Patiënten die cardioversie ondergaan

NvAF-patiënten die cardioversie nodig hebben, kunnen met apixaban starten of dit blijven gebruiken. Voor patiënten die niet eerder behandeld zijn met antistollingsmiddelen moet er uitsluiting van een trombus in het linkeratrium worden overwogen voorafgaand aan de cardioversie, met behulp van een beeldgeleide benadering (bijvoorbeeld transoesofageale echocardiografie (TEE) of computertomografie (CT)), in overeenstemming met de vastgestelde medische richtlijnen. Voor patiënten waarbij eerder een intracardiale trombus is gedetecteerd, moeten de vastgestelde medische richtlijnen gevolgd worden voorafgaand aan cardioversie.

Patiënt status	Voldoet patiënt aan criteria voor dosisverlaging?	Doseringsschema
Starten van behandeling met apixaban	Nee	5 mg tweemaal daags voor ten minste twee en een halve dag (5 afzonderlijke doses) voorafgaand aan de cardioversie
	Ja	2,5 mg tweemaal daags voor ten minste twee en een halve dag (5 afzonderlijke doses) voorafgaand aan de cardioversie
Onvoldoende tijd voorafgaand aan de cardioversie om 5 afzonderlijke doses apixaban toe te dienen	Nee	Oplaaddosis van 10 mg ten minste 2 uur voor de cardioversie, gevolgd door 5 mg tweemaal daags
	Ja	Oplaaddosis van 5 mg ten minste 2 uur voor de cardioversie, gevolgd door 2,5 mg tweemaal daags

Voorafgaand aan de cardioversie dient bevestigd te worden dat de patiënt apixaban volgens voorschrift heeft gebruikt. Bij beslissingen over de initiatie en duur van de behandeling dient rekening gehouden te worden met vastgestelde richtlijnen voor antistollingsbehandeling bij patiënten die cardioversie ondergaan.

Therapeutische indicatie:

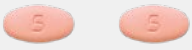
Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen

Aanbevelingen voor dosering en behandelduur

De aanbevolen dosis van apixaban voor de behandeling van acute DVT en behandeling van PE is tweemaal daags 10 mg oraal ingenomen gedurende de eerste 7 dagen, gevolgd door tweemaal daags 5 mg oraal ingenomen met water en met of zonder voedsel.

Zoals volgens de beschikbare medische richtlijnen dient een korte behandelduur (minstens 3 maanden) gebaseerd te zijn op transiënte risicofactoren (bijvoorbeeld recente operatie, trauma, immobilisatie). De aanbevolen dosis van apixaban voor de preventie van herhaalde DVT en PE is tweemaal daags 2,5 mg oraal ingenomen met water en met of zonder voedsel.

Als preventie van herhaalde DVT en PE is geïndiceerd, dient met tweemaal daags 2,5 mg te worden gestart na het afronden van 6 maanden behandeling met apixaban 5 mg tweemaal daags of met een andere anticoagulans, zoals weergegeven in de figuur hieronder.

DOSERING	OCHTEND	AVOND	DAGELIJKSE DOSERING
Behandeling van acute DVT of PE (ten minste 3 maanden)			
Dag 1-7: 10 mg tweemaal daag	 apixaban 5 mg, apixaban 5 mg	 apixaban 5 mg, apixaban 5 mg	20 mg
Vanaf dag 8: 5 mg tweemaal daag	 apixaban 5 mg	 apixaban 5 mg	10 mg
Preventie van herhaalde DVT en/of PE na afronden van 6 maanden anticoagulantiebehandeling			
2,5 mg tweemaal daags	 apixaban 2.5 mg	 apixaban 2.5 mg	5 mg

De duur van de totale behandeling dient per individuele patiënt te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloedingen.

Speciale populaties:

Patiënten met nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie	
Dialyse	Niet aanbevolen
Nierfalen (CK <15 ml/min)	Niet aanbevolen
Ernstige nierinsufficiëntie (CK 15–29 ml/min)	Met voorzichtigheid gebruiken
Lichte (CK 51-80 ml/min) of matige (CK 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie	Geen dosisaanpassing nodig

Patiënten met leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie	
Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico	Gecontra-indiceerd
Ernstige leverinsufficiëntie	Niet aanbevolen
Milde of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh A of B)	Met voorzichtigheid gebruiken Geen dosisaanpassing nodig

Voordat de behandeling met apixaban wordt gestart, dient een leverfunctietest te worden uitgevoerd. Patiënten met verhoogde leverenzymen ALAT/ASAT >2 x ULN of totaal bilirubine ≥ 1,5 x ULN werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Daarom moet apixaban met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Patiënten met PE die hemodynamisch instabiel zijn of die trombolyse of pulmonale embolectomie nodig hebben

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.

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.

Therapeutische indicatie:

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

Aanbevelingen voor dosering en behandelduur

De aanbevolen dosis apixaban is tweemaal daags 2,5 mg, oraal ingenomen met water, met of zonder voedsel. 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 over het moment van toediening binnen dit tijdsinterval.

Bij patiënten die een heupvervangingsoperatie ondergaan, is de aanbevolen duur van de behandeling 32 tot 38 dagen.

Bij patiënten die een knievervangingsoperatie ondergaan, is de aanbevolen duur van de behandeling 10 tot 14 dagen.

Speciale populaties:

Patiënten met nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie	
Dialyse	Niet aanbevolen
Nierfalen (CK <15 ml/min)	Niet aanbevolen
Ernstige nierinsufficiëntie (CK 15–29 ml/min)	Met voorzichtigheid gebruiken
Lichte (CK 51-80 ml/min) of matige (CK 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie	Geen dosisaanpassing nodig

Patiënten met leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie	
Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en klinisch relevant bloedingsrisico	Gecontra-indiceerd
Ernstige leverinsufficiëntie	Niet aanbevolen
Milde of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh A of B)	Met voorzichtigheid gebruiken Geen dosisaanpassing nodig

Voordat de behandeling met apixaban wordt gestart, dient een leverfunctietest te worden uitgevoerd. Patiënten met verhoogde leverenzymen ALAT/ASAT >2 x ULN of totaal bilirubine ≥ 1,5 x ULN werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Daarom moet apixaban met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Veiligheidsinformatie voor alle indicaties

Patiënten die mogelijk een hoger risico hebben op bloedingen

Meerdere subgroepen van patiënten hebben een verhoogd bloedingsrisico en dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van bloedingscomplicaties. Apixaban dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in geval van een verhoogd bloedingsrisico. Het toedienen van apixaban moet worden gestaakt indien er een ernstige bloeding optreedt.

Het risico op bloedingen is hoger bij patiënten met laesies of aandoeningen met een verhoogd risico op ernstige bloedingen	
Onder andere: • Actieve klinisch significante bloedingen • Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en klinisch relevant bloedingsrisico • Huidige of recente gastro-intestinale ulceratie • Aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico • Recent letsel aan hersenen of ruggenmerg • Recente operatie van 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	Omstandigheden waarbij gebruik van apixaban is **gecontra-indiceerd**

Het risico op bloedingen is hoger bij patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (interacties)	
Plaatjesaggregatieremmers	Het gelijktijdig gebruik van apixaban met plaatjesaggregatieremmers verhoogt het bloedingsrisico. Apixaban moet met voorzichtigheid worden gebruikt als patiënten gelijktijdig behandeld worden met selectieve serotonine heropnameremmers (SSRIs)/serotonine en noradrenaline heropnameremmers (SNRIs), NSAIDs, acetylsalicylzuur en/of P2Y12 remmers (bijv. clopidogrel). Er is beperkte ervaring met gelijktijdige toediening met andere plaatjesaggregatieremmers (zoals GPIIb/IIIa receptor antagonisten, dipyridamol, dextran of sulfinpyrazon) of trombolytica. Aangezien dergelijke middelen het bloedingsrisico verhogen, wordt gelijktijdige toediening van deze middelen met apixaban niet aanbevolen.
Antistollingsmiddelen • Ongefractioneerde heparine (UFH), laag moleculair gewicht heparines (bijv. enoxaparine, dalteparine), heparine derivaten (bijv. fondaparinux) • Orale antistollingsmiddelen (bijv. warfarine, rivaroxaban, dabigatran)	Vanwege een verhoogd bloedingsrisico is gelijktijdig gebruik van apixaban en andere antistollingsmiddelen **gecontra-indiceerd**, behalve in het geval van overstappen naar of van apixaban, wanneer UFH gegeven wordt in doses die nodig zijn om een centraal veneuze of arteriële katheter open te houden, of wanneer UFH wordt gegeven tijdens katheterablatie voor atriumfibrilleren

Overstappen naar en van apixaban

Overstappen van parenterale antistollingsmiddelen naar apixaban (en vice versa)

Overstappen van parenterale antistollingsmiddelen naar apixaban (en vice versa) is mogelijk bij de eerstvolgende geplande dosis. Deze geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig toegediend worden.

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: stop dan met warfarine of andere VKA-behandeling en start met apixaban wanneer de internationale genormaliseerde ratio (INR) minder is dan 2,0.

Overstappen van apixaban naar een VKA-behandeling

Bij het omzetten van patiënten die behandeld worden met apixaban naar VKA-behandeling, ga dan door met het toedienen van apixaban gedurende minstens 2 dagen na het starten van de behandeling met een VKA. Bepaal de INR na twee dagen van gelijktijdige toediening van apixaban en VKA, en vóór de eerstvolgende geplande dosis apixaban. Ga door met het gelijktijdig toedienen van apixaban en VKA tot de INR ≥ 2,0.

Operaties en invasieve interventies

Behandeling met apixaban dient voorafgaand aan een electieve operatie of invasieve procedures met een bloedingsrisico (met uitzondering van cardioversie of katheterablatie) te worden gestaakt (zie onderstaande tabel).

Indien een operatie of invasieve procedure niet kan worden uitgesteld, betracht dan de nodige voorzichtigheid en neem daarbij het verhoogde bloedingsrisico in acht. Het bloedingsrisico dient afgewogen te worden tegen de noodzaak van interventie.

Indien een electieve procedure nodig is bij een patiënt die behandeld wordt met apixaban, zoals een operatie of een invasieve interventie die in verband gebracht wordt met een verhoogd risico op bloeding, moet apixaban gestaakt worden voor een periode die voldoende is om het risico te verminderen op bloedingen gerelateerd aan antistollingsmiddelen. De halfwaardetijd van apixaban is ongeveer 12 uur. Omdat apixaban een reversibele remmer van FXa is, zou de antistollingswerking van apixaban moeten verminderen binnen 24 tot 48 uur na de laatst toegediende dosis.

Stoppen met het behandelen met apixaban voorafgaand aan een electieve operatie / invasieve procedure	
Laag bloedingsrisico (inclusief interventies waarbij bloeding, als het optreedt, minimaal zal zijn, niet-kritisch voor wat betreft de plaats van bloeding en/of eenvoudig onder controle te brengen door middel van mechanische hemostase)	Minstens 24 uur voorafgaand aan de electieve operatie of invasieve interventie
Matig of hoog bloedingsrisico (alle interventies waarbij de kans op klinisch significante bloeding niet kan worden uitgesloten of waarbij het bloedingsrisico onacceptabel is)	Minstens 48 uur voorafgaand aan de electieve operatie of invasieve interventie

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 verlamming. Post-operatieve epidurale of intrathecale verblijfskatheters moeten ten minste 5 uur vóór de eerste dosis apixaban worden verwijderd. Patiënten moeten frequent worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van neurologische functiestoornissen (bijv. gevoelloosheid of zwakte van de benen, darm- of blaasdysfunctie). Als neurologische problemen worden opgemerkt, zijn urgente diagnose en behandeling noodzakelijk

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) in acht te worden genomen en ten minste 1 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 antistollingsmiddelen is de ervaring met neuraxiale blokkade beperkt en daarom wordt uiterste voorzichtigheid aangeraden met het gebruik van apixaban bij een neuraxiale blokkade.

Tijdelijke onderbreking

Het onderbreken van de behandeling met antistollingsmiddelen, waaronder apixaban, voor actieve bloedingen, electieve operaties of invasieve interventie 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, maar alleen als de klinische situatie dit toestaat en een adequate hemostase bereikt is.

Behandelen van overdosering en bloedingen

Overdosering met apixaban kan leiden tot een hoger bloedingsrisico. In geval van bloedingscomplicaties moet de behandeling worden gestaakt en de oorzaak van de bloeding worden onderzocht. Er dient overwogen te worden om te starten met geschikte behandeling, bijv. operatieve hemostase, de transfusie van vers ingevroren plasma, of de toediening van een antidotum voor FXa-remmers.

Het toedienen van geactiveerde kool kan helpen bij het behandelen van een overdosering met apixaban of bij een onopzettelijke inname van apixaban.

Een antidotum voor FXa-remmers is beschikbaar voor situaties waarin omkering van de antistolling nodig is vanwege een levensbedreigende of ongecontroleerde bloeding. Toediening van protrombine complex concentraten (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 duidelijk aan het einde van de infusie. Baseline waarden werden bereikt binnen 4 uur na start van een 4-factor-PCC-infusie van 30 minuten bij gezonde vrijwilligers. Er is op dit moment echter geen klinische ervaring met het gebruik van 4 factor-PCC-producten om bloedingen terug te draaien bij individuen die apixaban hebben gekregen. Er is op dit moment geen ervaring met het gebruik van recombinantfactor VIIa bij personen die apixaban krijgen. Herdosering van recombinantfactor VIIa kan worden overwogen en moet worden getitreerd afhankelijk van het verminderen van de bloeding.

Hemodialyse verminderde de AUC met 14% bij patiënten met eindstadium chronische nierinsufficiëntie, wanneer een enkele dosis van apixaban 5 mg oraal werd gegeven. Daarom lijkt het onwaarschijnlijk dat hemodialyse een effectief middel is om een overdosis van apixaban te behandelen.

Gebruik van antistollingstesten

Routinematige laboratoriumbepalingen zijn niet vereist tijdens de behandeling met apixaban. Een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor-Xa-assay kan echter nuttig zijn in uitzonderlijke situaties waarin kennis over blootstelling aan apixaban kan helpen om geïnformeerde klinische beslissingen te nemen, bijv. overdosering en noodchirurgie.

Protrombinetijd (PT), INR en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT)

Veranderingen waargenomen in deze stollingstesten bij de verwachte therapeutische doses zijn klein en kunnen in een hoge mate variëren. Het wordt niet aanbevolen om op basis daarvan de farmacodynamische effecten van apixaban te beoordelen. In de trombinegeneratietest verlaagde apixaban de endogene trombinepotentiaal, wat een meting is van een maat voor trombinegeneratie in humaan plasma.

Anti-FXa-assays

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

De tabel hieronder laat de voorspelde anti-Factor-Xa-activiteit zien voor elke indicatie van apixaban. Bij patiënten die apixaban gebruiken voor de preventie van VTE na een heup- of knievervangingsoperatie laten de resultaten een minder dan 1,6-voudige fluctuatie in piek-dalniveaus zien. Bij patiënten met nvAF 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.

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

	apixaban Cmax (ng/ml)	**apixaban Cmin (ng/ml)**	**apixaban anti-factor Xa-activiteit max. (IE/ml)**	**apixaban anti-factor Xa-activiteit min. (IE/ml)**
	Mediaan [5e, 95e percentiel]			
Preventie van VTE: electieve heup- of knievervangingsoperatie				
2,5 mg tweemaal daags	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
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				
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.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

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.

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product:
Bristol Myers Squibb B.V.
e-mail: medischeafdeling@bms.com
telefoonnummer: 030 - 3002 222

Aanvullende informatie betreffende apixaban is beschikbaar in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op **www.cbg-meb.nl.**

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op **http://www.bms-arma.nl/eliquis** en op **www.cbg-meb.nl**

Een interactieve versie van de informatie in deze brochure is te raadplegen op: **www.eliquis-arma-hcp.nl**

Indien nodig kunt u nieuw risicominimalisatiemateriaal voor apixaban aanvragen door een e-mail te sturen naar: **safety_netherlands@bms.com.**

Datum samenstelling: oktober 2021 /RMMC00023.01

432-NL-2100062

Waarschuwingskaart voor de patiënt

NL

Eliquis®

(apixaban)

Het is belangrijk dat u deze kaart altijd bij u draagt

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

Informatie voor patiënten

- Gebruik Eliquis altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Als u een dosis heeft gemist, neem deze dan zodra u eraan denkt en houdt u daarna weer aan uw gebruikelijke doseerschema.
- Stop niet met het innemen van Eliquis zonder overleg met uw arts, omdat u risico loopt op een beroerte of andere problemen als gevolg van het ontstaan van een bloedstolsel.
- Eliquis helpt uw bloed dunner te maken. Dit kan echter zorgen voor een verhoging van het risico op bloedingen.

- Tekenen en signalen van bloedingen kunnen bijvoorbeeld zijn: blauwe plekken of bloedingen onder de huid, donkergekleurde ontlasting (bloed in de ontlasting), bloed in de urine, bloedneus, duizeligheid, vermoeidheid, bleek zien, zwakte, plotselinge ernstige hoofdpijn, ophoesten van bloed of braken van bloed.
- Als u last heeft van bloedingen die niet vanzelf stoppen, **zoek dan onmiddellijk medische hulp**.
- Als u een operatie moet ondergaan, vertel uw behandelend arts dan dat u Eliquis gebruikt.

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

Informatie voor medische zorgverleners

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

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

Naam: _____

Geboortedatum: _____

Indicatie: _____

Dosering: _____ mg tweemaal daags

Naam van de arts: _____

Telefoonnummer van de arts: _____

Bristol-Myers Squibb

Pfizer