

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIQUIS[®] Comprimidos Recubiertos 2,5 mg
ELIQUIS[®] Comprimidos Recubiertos 5 mg
(Apixaban)

1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO MEDICINAL

Eliquis[®] 2,5 mg y 5 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 2,5 mg o 5 mg de apixaban.

Ver Sección 6.1 para una lista completa de los excipientes.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Prevención del ictus (accidente cerebrovascular) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus (accidente cerebrovascular) o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (\geq Clase 2 escala NYHA).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos (Ver en sección 4.4 información sobre pacientes con EP hemodinámicamente inestables.)

4.2 Dosis y método de administración

Posología

Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

La dosis recomendada de apixaban es de 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica.

Para decidir el momento de administración en esta ventana de tiempo, los médicos deben considerar tanto los beneficios potenciales de un inicio temprano en el tratamiento para la profilaxis del TEV como el riesgo de sangrado post-quirúrgico.

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera

La duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días.

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla

La duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días.

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV)

La dosis recomendada de apixaban es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral.

Reducción de dosis

La dosis recomendada de apixaban es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ moles/L).

El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP

La dosis recomendada de apixaban para el tratamiento de la TVP aguda y el tratamiento de la EP es de 10 mg dos veces al día por vía oral, durante los primeros 7 días, seguida de 5 mg dos veces al día por vía oral. De acuerdo con las guías médicas disponibles, la duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) debe basarse en factores de riesgo transitorios (p.ej. cirugía reciente, traumatismo, inmovilización).

La dosis recomendada de apixaban para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Cuando esté indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día después de completar 6 meses de tratamiento con apixaban 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la Tabla 1 a continuación (ver también sección 5.1)

Tabla 1:

	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
Tratamiento de la TVP o EP	10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días	20 mg
	seguida de 5 mg dos veces al día	10 mg
Prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de completar 6 meses de tratamiento de TVP o EP	2.5 mg dos veces al día	5 mg

La duración del tratamiento global debe individualizarse después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4)

Dosis omitidas

Si se omite una dosis, el paciente debe tomar Eliquis[®] inmediatamente y continuar con la toma dos veces al día como antes.

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Cambio de tratamiento

El cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a apixaban (y viceversa) puede hacerse en la siguiente dosis programada (ver sección 4.5). Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Eliquis®

Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Eliquis®, el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK debe discontinuarse y el tratamiento con Eliquis® debe iniciarse cuando la Ratio Internacional Normalizada (INR, por sus siglas en inglés) sea < 2 .

Cambio de tratamiento con Eliquis® a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Cuando cambie el tratamiento con Eliquis® a tratamiento con AVK, la administración de Eliquis® debe continuarse durante al menos dos días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración de Eliquis® con AVK, se debe medir el INR antes de la próxima dosis programada de Eliquis®. Continúe la coadministración de Eliquis® y AVK hasta que el INR sea ≥ 2 .

Insuficiencia renal

Las siguientes recomendaciones aplican en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada:

- No se requiere ajuste de dosis para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla (estudios de prevención del tromboembolismo venoso, TEVp)-(únicamente para 2,5 mg) (ver Sección 5.2).
- No se requiere ajuste de dosis para el tratamiento de la TVP, de la EP, ni para la prevención de la TVP y de la EP (tratamiento del tromboembolismo venoso, TEVt) (ver Sección 5.2).
- Se requiere reducción de dosis para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV y con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ moles/L) asociada a una edad ≥ 80 años o a un peso corporal ≤ 60 kg. Dicha reducción se describió anteriormente. En caso de que no existan otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no se requiere una reducción de dosis (ver Sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver las secciones 4.4 y 5.2):

- Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban debe usarse con precaución;
- Para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg dos veces al día.

En pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 mL/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda apixaban (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Eliquis® está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado (ver sección 4.3).

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4. y 5.2).

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B). No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato piruvato transaminasa (GPT)/glutamato oxalacetato transaminasa (GOT) $> 2 \times$ LSN o bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN. Por tanto, Eliquis[®] debe utilizarse con precaución en esta población (ver las secciones 4.4 y 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con Eliquis[®], se debe medir la función hepática.

Peso corporal

Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver *Reducción de dosis* al inicio de la sección 4.2).

Sexo

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver *Reducción de dosis* al inicio de la sección 4.2).

Pacientes sometidos a ablación por catéter (FANV)

El tratamiento con apixaban se puede continuar en pacientes que requieran una ablación por catéter (ver las secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

Pacientes que serán sometidos a cardioversión

El tratamiento con apixaban se puede iniciar o continuar en pacientes con FANV que requieran cardioversión.

En pacientes no tratados previamente con anticoagulantes y de acuerdo con las actuales guías médicas se debe considerar descartar la existencia de un trombo en la aurícula izquierda utilizando técnicas basadas en imágenes (por ejemplo, ecocardiografía transesofágica (ETE) o escáner de tomografía computarizada (TC) antes de la cardioversión.

Para asegurar una anticoagulación adecuada, a los pacientes que inicien tratamiento con apixaban, se les deben administrar 5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis individuales) antes de la cardioversión (ver sección 5.1). La pauta posológica debe reducirse a una dosis de 2,5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis individuales) si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis (ver las secciones anteriores *Reducción de dosis e Insuficiencia Renal*).

Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de apixaban, debe administrarse una dosis de carga de 10 mg, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de carga de 5 mg, seguida de dosis de 2,5 mg dos veces al día, si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis (ver las secciones anteriores *Reducción de dosis e Insuficiencia*

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Renal). La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión (ver sección 5.1).

Para todos los pacientes que requieran cardioversión, antes de la cardioversión se debe confirmar que el paciente ha tomado apixaban según lo prescrito. Las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento deben tomarse teniendo en cuenta las recomendaciones establecidas en las guías de tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con FANV y síndrome coronario agudo (SCA) y/o intervención coronaria percutánea (ICP)

La experiencia es limitada en el tratamiento con apixaban a la dosis recomendada para los pacientes con FANV cuando se utiliza en combinación con agentes antiplaquetarios en aquellos pacientes que tengan un SCA y/o se hayan sometido a una ICP después de que se haya alcanzado la hemostasis (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eliquis[®] en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Uso oral.

Eliquis[®] debe ingerirse con agua, con o sin alimentos.

Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de Eliquis[®] se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5% en agua (G5A), o zumo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral (ver sección 5.2). Como alternativa, los comprimidos de Eliquis[®] se pueden triturar y disolver en 60 mL de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica (ver sección 5.2).

Los comprimidos triturados de Eliquis[®] son estables en agua, G5A, zumo de manzana, y puré de manzana hasta 4 horas.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 2.
- Sangrado activo, clínicamente significativo.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección 5.2).
- Lesión o afección si se consideran un factor de riesgo significativo para hemorragia grave. Esto puede incluir la actual o reciente ulceración gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; reciente hemorragia intracraneal; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, dabigatrán, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) cuando heparina no fraccionada se administre a las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular (ver las secciones 4.4 y 4.5).

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Riesgo de hemorragia

Como en el caso de otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman Eliquis[®] y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de Eliquis[®] en el caso de una hemorragia grave. **Existe riesgo de hemorragia al ser administrado con aspirina** (ver las secciones 4.8 y 4.9).

Aunque el tratamiento con apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixaban, un ensayo cuantitativo anti-factor Xa puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixaban permita ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia (ver sección 5.1).

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver sección 4.3).

El uso concomitante de Eliquis[®] con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.5).

Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs), o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico.

Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante con Eliquis[®] de otros inhibidores de la agregación plaquetaria (ver sección 4.5).

En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que requieran mono o doble terapia con fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios frente a los potenciales riesgos antes de coadministrar este tratamiento.

En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixaban, de un 1,8% al año a un 3,4% al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año. En este ensayo clínico, hubo un uso limitado (2,1%) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios (ver sección 5.1).

Un ensayo clínico incluyó pacientes con fibrilación auricular que tenían SCA y/o se hubieran sometido a una ICP y un periodo de tratamiento planificado con un inhibidor de P2Y12, con o sin AAS, y anticoagulantes orales (ya sea apixaban o un antagonista de la vitamina K) durante 6 meses. El uso concomitante de AAS incrementó el riesgo de sangrado mayor según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) o sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR) en pacientes tratados con apixaban del 16,4% por año al 33,1% por año (ver sección 5.1).

En un ensayo clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente sin fibrilación auricular, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH para apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

Hay experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo en pacientes a los que se administró apixaban (ver sección 4.5).

Pacientes con prótesis valvulares cardíacas

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Eliquis® en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, con o sin fibrilación auricular. Por tanto, no se recomienda el uso de Eliquis® en este grupo de pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de Anticoagulantes Orales de acción Directa (ACOD) incluyendo apixaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía y procedimientos invasivos

Eliquis® debe discontinuarse al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las que no puede excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado es inaceptable.

Eliquis® debe discontinuarse al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera que cualquier sangrado producido sea mínimo, no-crítico por la localización o fácilmente controlable.

Si no puede retrasarse la cirugía o los procedimientos invasivos, deben tomarse las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado debe sopesarse con respecto a la urgencia de la intervención.

El tratamiento con Eliquis® debe reiniciarse tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada (ver cardioversión en la sección 4.2).

Para pacientes con fibrilación auricular que requieran una ablación por catéter, se puede mantener el tratamiento con Eliquis® (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

Interrupción temporal

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo Eliquis®, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos coloca a los pacientes en un riesgo aumentado de trombosis. Deben evitarse periodos sin tratamiento y si la anticoagulación con Eliquis® debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se utiliza la anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede verse aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de Eliquis®. El riesgo también puede verse aumentado por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Debe controlarse frecuentemente la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y un tratamiento urgente. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes o que van a recibir medicamentos anticoagulantes como tromboprolaxis.

No hay experiencia clínica sobre el uso de apixaban con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de ser necesarios y en base a los datos farmacocinéticos, debería transcurrir un intervalo de 20-30 horas (es decir 2 veces la vida media de eliminación) entre la última dosis de apixaban y la retirada del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes de la retirada del catéter. La siguiente dosis de apixaban debe administrarse al menos 5 horas después de la retirada del catéter. Como con todos los nuevos anticoagulantes, se dispone de limitada experiencia en bloqueo neuroaxial y por tanto se recomienda extremar la precaución cuando se utilice apixaban en presencia de bloqueo neuroaxial.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

Eliquis® no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de apixaban en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo

No se ha establecido la eficacia y seguridad de apixaban en el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes con cáncer activo.

Pacientes con insuficiencia renal

Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min), lo que puede llevar a un riesgo aumentado de sangrado. Para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min), y pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ moles/L), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día (ver sección 4.2).

En pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 mL/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixaban no está recomendado (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias (ver sección 5.2).

También, la coadministración de Eliquis® con AAS debe realizarse con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado.

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Peso corporal

Un bajo peso corporal (≤ 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

Eliquis[®] está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección 4.3).

No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GPT/GOT $>2 \times$ LSN) o bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN. Por tanto, Eliquis[®] debe utilizarse con precaución en esta población (ver sección 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con Eliquis[®], se debe medir la función hepática.

Interacción con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la P-glicoproteína (P-gp)

No se recomienda el uso de Eliquis[®] en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición a apixaban (ver sección 4.5) o aumentarla aún más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixaban (por ejemplo, insuficiencia renal grave).

Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de Eliquis[®] con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una reducción de $\sim 50\%$ en la exposición a apixaban. En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixaban junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixaban.

En los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp se aplican las siguientes recomendaciones (ver sección 4.5):

- Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP apixaban debe usarse con precaución;

- Para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no debe utilizarse apixaban ya que la eficacia puede verse comprometida.

Cirugía de fractura de cadera

No se ha estudiado apixaban en ensayos clínicos con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda apixaban en estos pacientes.

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Parámetros de laboratorio

Las pruebas de coagulación p. ej. tiempo de protrombina (TP), INR, y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)] se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de apixaban. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad (ver sección 5.1).

Información acerca de los excipientes

Eliquis® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el ABC medio de apixaban y aumentó 1,6 veces la C_{max} media de apixaban.

No se recomienda el uso de Eliquis® en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como los antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, ritonavir) (ver sección 4.4).

Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (por ejemplo, amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina y verapamilo) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la P-gp. por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces el ABC medio de apixaban y aumentó 1,3 veces la C_{max} .

Naproxeno (500 mg, en única dosis), un inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 veces y 1,6 veces el ABC medio y la C_{max} de apixaban, respectivamente. La claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentaron 1,6 veces y 1,3 veces el ABC medio y la C_{max} de apixaban respectivamente.

Inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54% y 42% en el ABC medio y en la C_{max} , respectivamente. El uso concomitante de apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede causar una disminución en la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, apixaban debe utilizarse con precaución para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

No se recomienda apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, ya que la eficacia puede verse comprometida (ver sección 4.4).

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria, IRSs, IRSNs y AINEs

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando se administre heparina no fraccionada a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular (ver sección 4.3).

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con apixaban (dosis única de 5 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa.

No hubo interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes cuando se administró apixaban con 325 mg de AAS una vez al día.

La administración concomitante con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con el tratamiento combinado de 75 mg de clopidogrel y 162 mg de AAS una vez al día, o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en ensayos de Fase I no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixaban solo.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el ABC medio y la C_{max} de apixaban 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixaban. No se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixaban y naproxeno.

A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con apixaban. Eliquis[®] se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con IRSs, IRSNs, AINEs, AAS y/o inhibidores de P2Y₁₂ dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado (ver sección 4.4.).

Hay experiencia limitada acerca de la administración conjunta con otros inhibidores de la agregación plaquetaria (como antagonistas de los receptores de GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextrano o sulfpirazona) o agentes trombolíticos. Como dichos agentes aumentan el riesgo de sangrado, no se recomienda la administración conjunta de estos productos con Eliquis (ver sección 4.4).

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró apixaban con atenolol o famotidina. La administración concomitante de 10 mg de apixaban con 100 mg de atenolol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de apixaban. Después de la administración concomitante de los dos medicamentos el ABC medio y la C_{max} de apixaban fueron el 15% y 18% más bajos que cuando se administró apixaban solo. La administración de 10 mg de apixaban con 40 mg de famotidina no produjo ningún efecto sobre el ABC o la C_{max} de apixaban.

Efecto de apixaban sobre otros medicamentos

Los ensayos *in vitro* de apixaban no mostraron ningún efecto inhibitor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 ($IC_{50}>45 \mu M$) y mostraron un bajo efecto inhibitor sobre la actividad del CYP2C19 ($IC_{50}>20 \mu M$) con concentraciones que son significativamente

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixaban no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 μ M. Por lo tanto, no es de esperar que apixaban altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de la P-gp.

En los ensayos en individuos sanos, como se describe a continuación, apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno o atenolol.

Digoxina: La administración concomitante de apixaban (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de la P-gp, no afectó el ABC ni la C_{\max} de digoxina. Por lo tanto, apixaban no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp.

Naproxeno: La administración concomitante de dosis únicas de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE utilizado frecuentemente, no tuvo ningún efecto sobre el ABC o la C_{\max} de naproxeno.

Atenolol: La administración concomitante de dosis únicas de apixaban (10 mg) y atenolol (100 mg), un beta-bloqueante común, no alteró la farmacocinética de atenolol.

Carbón activado

La administración de carbón activado reduce la exposición a apixaban (ver sección 4.9).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de apixaban en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva. No se recomienda apixaban durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixaban se excreta en la leche. En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno (C_{\max} alrededor de 8, ABC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos y lactantes.

Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixaban.

Fertilidad

En los ensayos con animales a los que se les administró apixaban no se observaron efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Eliquis[®] no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de apixaban se ha investigado en 7 ensayos clínicos fase III incluyendo más de 21.000 pacientes; más de 5.000 pacientes en estudios de prevención del TEV, más de 11.000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de TEV, con una exposición total media de 20 días, 1,7 años y 221 días respectivamente (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas (ver Tabla 2 con el perfil de reacciones adversas y frecuencias por indicación).

En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban dos veces al día presentaron reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con apixaban fue de un 10% en los estudios de apixaban frente a enoxaparina.

En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue del 24,3% en el estudio de apixaban frente a warfarina y de un 9,6% en el estudio de apixaban frente a ácido acetilsalicílico. En el estudio de apixaban frente a warfarina, la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado GI superior, sangrado GI inferior, y sangrado rectal) con apixaban fue de 0,76%/año. La incidencia de sangrado intraocular mayor ISTH con apixaban fue 0,18%/año.

En los estudios de tratamiento de TEV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue de 15,6% en el estudio de apixaban frente a warfarina y del 13,3% en el estudio de apixaban frente a placebo (ver sección 5.1).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas según la clasificación de sistemas y órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVt)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Hipersensibilidad, edema alérgico y anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVt)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Hemorragia cerebral [†]	Desconocidas	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>			
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hemorragia hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Desconocidas	Poco frecuentes	Desconocidas
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Desconocidas	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Náuseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia bucal	Desconocidas	Poco frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Desconocidas	Raras	Desconocidas
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Gamma- glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alanino aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	Desconocidas	Poco frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVt)
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Sangrado en sitio de aplicación	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Exploraciones complementarias</i>			
Sangre oculta en heces positiva	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma del vaso en el sitio de la punción y hemorragia en el sitio del catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión (incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia operatoria	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia traumática	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes

* No hubo casos de prurito generalizado en CV185057 (prevención a largo plazo de TEV)

† El término "hemorragia cerebral" abarca todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (es decir, ACV hemorrágico o en putamen, hemorragias cerebelosas, intraventriculares o subdurales).

El uso de Eliquis[®] puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, lo que puede producir anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia (ver las secciones 4.4 y 5.1)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo-beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a los requerimientos locales del país.

4.9 Sobredosis

No se dispone de un antídoto para Eliquis[®]. Una sobredosis de apixaban puede producir un riesgo más elevado de sangrado. En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostasis quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado).

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

En los ensayos clínicos controlados, tras administrar apixaban por vía oral a individuos sanos a dosis de hasta 50 mg diarios durante un periodo de 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no hubo ninguna reacción adversa clínicamente relevante.

En voluntarios sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixaban redujo la ABC media de apixaban en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto en la C_{max}. La vida media de eliminación de apixaban disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixaban solo a 5,3 horas y 4,9 horas respectivamente, cuando se administró carbón activado a las 2 y 6 horas de la administración de apixaban. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixaban.

Si el sangrado pusiera en peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) o factor VIIa recombinante. Al final de la perfusión fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de Eliquis[®], tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, alcanzándose los valores basales a las 4 horas tras iniciarse una perfusión de 30 minutos de un CPP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CPP de 4 factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido Eliquis[®]. Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixaban. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

Dependiendo de la disponibilidad local, debe considerarse la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrados mayores.

La hemodiálisis disminuyó el ABC de apixaban en un 14% en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), cuando se administró por vía oral una dosis única de 5 mg de apixaban. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF02

Mecanismo de acción

Apixaban es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixaban inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protombinasa. Apixaban no tienen efectos directos sobre la agregación plaquetaria sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, apixaban previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Los ensayos preclínicos de apixaban en modelos animales demostraron la eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis arterial y venosa a dosis que conservaron la hemostasis.

Efectos farmacodinámicos

Los efectos farmacodinámicos de apixaban reflejan el mecanismo de acción (inhibición del factor Xa). Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixaban prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Los cambios observados en estas pruebas de coagulación con el uso de la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

grado de variabilidad. No se recomiendan para evaluar los efectos farmacodinámicos de apixaban. En el ensayo de generación de trombina, apixaban reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.

Apixaban también ha demostrado la actividad anti-Factor Xa de forma evidente por la disminución de la actividad enzimática del Factor Xa en múltiples kits comerciales anti-Factor Xa, aunque los resultados difieren entre los kits. En los ensayos clínicos solo hay datos disponibles para el ensayo cromogénico de Rotachrom Heparin, cuyos resultados se presentan más abajo. La actividad anti-Factor Xa presenta una estrecha relación directa y lineal con la concentración plasmática de apixaban, alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que las concentraciones plasmáticas máximas de apixaban. La relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-factor Xa de apixaban es aproximadamente lineal en un amplio rango de dosis de apixaban.

La Tabla 3 a continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación. En pacientes que toman apixaban para la prevención el TEV después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,6 veces en la actividad anti-factor Xa máxima a mínima. En pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman apixaban para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,7 veces en la actividad anti-factor Xa máxima a mínima. En pacientes que tomen apixaban para el tratamiento de la TVP y de la EP o prevención de las recurrencias de la TVP y EP, los resultados demuestran una fluctuación menor de 2,2 veces entre los niveles máximos y mínimos.

Tabla 3: Exposición y Actividad anti-Factor Xa en estado estacionario				
	Apix. C _{max} (ng/mL)	Apix. Cmin (ng/mL)	Actividad Anti- Xa Max de Apix. (IU/mL)	Actividad Anti- Xa Min deApix. (IU/mL)
	Mediana [Percentil 5/95]			
Prevención del TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla				
2,5 mg dos veces al día	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevención del ictus y de la embolia sistémica: FANV				
2,5 mg dos veces al día*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dos veces al día	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP				
2,5 mg dos veces al día	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dos veces al día	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dos veces al día	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Población con dosis ajustadas basadas en 2 de los 3 criterios de reducción de dosis del ensayo ARISTOTLE.

Aunque el tratamiento con apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixaban, un ensayo cuantitativo anti-factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixaban puede ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Eficacia clínica y seguridad

Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

El programa clínico de apixaban se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad en la prevención de los eventos del tromboembolismo venoso (TEV) en un amplio rango de pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Un total de 8.464 pacientes fueron aleatorizados en dos ensayos multinacionales, doble ciego y pivotaes que compararon 2,5 mg de apixaban administrado dos veces al día por vía oral (4.236 pacientes) con 40 mg de enoxaparina una vez al día (4.228 pacientes). En este total se incluyeron 1.262 pacientes (618 en el grupo de apixaban) mayores de 75 años, 1.004 pacientes (499 en el grupo de apixaban) de peso corporal bajo (≤ 60 kg), 1.495 pacientes (743 en el grupo de apixaban) con el IMC ≥ 33 kg/m², y 415 pacientes (203 en el grupo de apixaban) con insuficiencia renal moderada.

El ensayo ADVANCE-3 incluyó a 5.407 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera y el ensayo ADVANCE-2 incluyó a 3.057 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla. Los sujetos recibieron bien 2,5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral (po bid) o bien 40 mg de enoxaparina administrada una vez al día por vía subcutánea (sc od). La dosis inicial de apixaban se administró entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica mientras que la administración de enoxaparina se inició de 9 a 15 horas antes de la intervención. Tanto apixaban como enoxaparina fueron administrados durante un periodo de 32 a 38 días en el ensayo de ADVANCE-3 y durante un periodo de 10 a 14 días en el ensayo ADVANCE-2.

Basándose en el historial médico de los pacientes en la población estudiada del ADVANCE-3 y del ADVANCE-2 (8.464 pacientes), el 46% tenía hipertensión, el 10% tenía hiperlipidemia, el 9% tenía diabetes y el 8% tenía enfermedad arterial coronaria.

Apixaban demostró una disminución estadísticamente significativa en la variable primaria, compuesta por eventos de TEV totales/ muertes por cualquier causa, y en la variable TEV Mayor, compuesta por TVP proximal, EP no mortal y muerte relacionada con TEV, comparado con enoxaparina tanto en la cirugía electiva de reemplazo de cadera como en la cirugía electiva de reemplazo de rodilla (ver Tabla 4).

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Tabla 4: Resultados de Eficacia de los Ensayos Pivotaes de Fase III

Ensayo	ADVANCE-3 (cadera)			ADVANCE-2 (rodilla)		
Tratamiento de ensayo	Apixaban	Enoxaparina	valor	Apixaban	Enoxaparina	valor p
Dosis	2,5 mg	40 mg sc una	p	2,5 mg po	40 mg sc una	
Duración del tratamiento	dos veces al día 35 ± 3 d	vez al día 35 ± 3 d		dos veces al día 12 ± 2 d	vez al día 12 ± 2 d	
Número de eventos de TEV totales/ muertes por cualquier causa						
Número de acontecimientos /sujetos	27/1949 1,39%	74/1917 3,86%	<0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Índice de acontecimientos						
Riesgo Relativo 95% IC	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
TEV Mayor						
Número de acontecimientos /sujetos	10/2199 0,45%	25/2195 1,14%	0,0107	13/1195 1,09%	26/1199 2,17%	0,0373
Índice de acontecimientos						
Riesgo Relativo 95% IC	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Las variables de seguridad de sangrado mayor, compuesta por sangrado mayor y NMCR, y de todos los sangrados mostraron tasas similares para los pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban en comparación con pacientes tratados con 40 mg de enoxaparina (ver Tabla 5). Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado en el sitio quirúrgico.

Tabla 5: Resultados de Sangrado de los Ensayos Pivotaes de Fase III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 12 ± 2 d
Total tratados	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
<i>Periodo de tratamiento</i> ¹				
Mayor	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Mortal	0	0	0	0
Mayor + NMCR	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Todos	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<i>Periodo de tratamiento post-cirugía</i> ²				
Mayor	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Mortal	0	0	0	0
Mayor + NMCR	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Todos	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado en el sitio quirúrgico

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

1 Incluye los acontecimientos que ocurrieron después de la primera dosis de enoxaparina (antes de la cirugía)

2 Incluye los acontecimientos que ocurrieron después de la primera dosis de apixaban (después de la cirugía)

La incidencia global de reacciones adversas de sangrado, anemia y anormalidades de transaminasas (por ejemplo, niveles de ALT) fue numéricamente más baja en pacientes tratados con apixaban que en pacientes tratados con enoxaparina, en los ensayos fase II y fase III de cirugía electiva de reemplazo de cadera y rodilla.

En el ensayo de cirugía de reemplazo de rodilla durante el periodo de tratamiento previsto, se diagnosticaron 4 casos de embolismo pulmonar (PE) en el grupo de apixaban frente a ningún caso en el grupo de enoxaparina. No se ha encontrado explicación para este mayor número de PE.

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV)

En el programa clínico se aleatorizaron un total de 23.799 pacientes (ARISTOTLE: apixaban frente a warfarina, AVERROES: apixaban frente a AAS) incluyendo 11.927 aleatorizados a apixaban. El programa se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y uno o más factores adicionales de riesgo, tales como:

- ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos
- edad ≥ 75 años
- hipertensión
- diabetes mellitus
- insuficiencia cardíaca sintomática \geq Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA)

ESTUDIO ARISTOTLE

En el estudio ARISTOTLE se aleatorizaron un total de 18.201 pacientes a un tratamiento doble-ciego con 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados [4,7%], ver sección 4.2) o warfarina (objetivo de INR 2,0-3,0), los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 20 meses.

La edad media fue de 69,1 años, el índice CHADS₂ medio fue 2,1; y el 18,9 % de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio.

En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable primaria de prevención del ictus (hemorrágico o isquémico) y de la embolia sistémica (ver Tabla 6) en comparación con warfarina.

Tabla 6: Resultados de Eficacia en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio ARISTOTLE

	Apixaban N=9120 n (%/año)	Warfarina N=9081 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	Valor-p
Ictus o embolia sistémica	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Ictus				
Isquémico o no especificado	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorrágico	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolia sistémica	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Para pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue de un 66 %.

Apixaban demostró una reducción del ictus y embolia sistémica en comparación con warfarina a lo largo de los diferentes niveles de TTR; en el cuartil superior de TTR con respecto al centro, el cociente de riesgos de apixaban frente a warfarina fue 0,73 (95% IC; 0,38; 1,40).

Las variables secundarias principales de sangrado mayor y muerte por cualquier causa se ensayaron en una estrategia jerárquica pre-especificada para controlar el error tipo 1 global en el ensayo. También se consiguió una superioridad estadísticamente significativa en las variables secundarias principales, tanto de sangrado mayor como de muerte por cualquier causa (ver Tabla 7). Cuanto mejor es el control en la monitorización del INR, disminuyen los beneficios observados para apixaban en comparación con warfarina en lo relativo a muerte por cualquier causa.

Tabla 7: Variables Secundarias en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio ARISTOTLE

	Apixaban N = 9088 n (%/año)	Warfarina N = 9052 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	Valor-p
Sangrado				
Mayor*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Fatal	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraneal	52 (0,33)	122 (0,80)		
Mayor + NMCR	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Todos	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Otras variables				
Muerte por cualquier causa	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarto de miocardio	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH).

En el estudio ARISTOTLE la tasa de discontinuación total debido a reacciones adversas fue del 1,8% para apixaban y 2,6% para warfarina.

Los resultados de eficacia para los subgrupos pre-especificados, incluyendo el índice CHADS₂, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ictus o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados de eficacia primaria para la población global estudiada en el ensayo.

La incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISHT (incluyendo sangrado gastrointestinal superior, inferior y rectal) fue 0,76%/año con apixaban y 0,86%/año con warfarina.

Los resultados de sangrado mayor para los grupos pre-especificados, incluyendo el índice CHADS₂, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ictus o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados para la población global estudiada en el ensayo.

ESTUDIO AVERROES

En el estudio AVERROES un total de 5.598 pacientes considerados por los investigadores como intolerantes a los antagonistas de vitamina K (AVK), fueron aleatorizados al tratamiento con 5 mg de apixaban dos veces

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados [6,4%], ver sección 4.2) o a AAS. El AAS fue administrado en una dosis diaria de 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%), o 324 mg (6,6%) a criterio del investigador. Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 14 meses. La edad media fue de 69,9 años, el índice CHADS₂ medio fue 2,0 y el 13,6% de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio.

En el ensayo AVERROES las razones más comunes de intolerancia a la terapia con AVK incluían incapacidad/imposibilidad para conseguir valores INR dentro del intervalo requerido (42,6%), pacientes que rechazaron el tratamiento con AVK (37,4%), índice CHADS₂ = 1 junto a la recomendación del médico para no usar AVK (21,3%), pacientes en los que no se podía asegurar la adherencia a las instrucciones del tratamiento con AVK (15,0%), y dificultad real o potencial para contactar al paciente en caso de un cambio urgente de la dosis (11,7%).

El ensayo AVERROES fue interrumpido prematuramente basándose en una recomendación del Comité independiente de Monitorización de Datos (Data Monitoring Committee) debido a la clara evidencia de reducción del ictus y embolia sistémica con un perfil de seguridad aceptable.

En el ensayo AVERROES la tasa global de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 1,5% para apixaban y 1,3% para AAS.

En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable de eficacia primaria de prevención de ictus (hemorrágico, isquémico o no especificado) y de la embolia sistémica (ver Tabla 8) en comparación con AAS.

Tabla 8: Resultados de Eficacia en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio AVERROES

	Apixaban N = 2807 n (%/año)	AAS N = 2791 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	Valor-p
Ictus o embolia sistémica*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Ictus				
Isquémico o no especificado	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorrágico	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Embolia sistémica	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Ictus, embolia sistémica, IM, o muerte vascular *†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarto de miocardio	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Muerte vascular	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Muerte por cualquier causa†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Evaluados siguiendo una estrategia de ensayo secuencial para controlar el error tipo 1 global en el ensayo

† Variable secundaria

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor entre apixaban y AAS (ver Tabla 9).

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Tabla 9: Eventos de Sangrado en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio AVERROES

	Apixaban N = 2798 n(%/año)	ASA N = 2780 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	Valor-p
Mayor*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatal, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraneal, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Mayor + NMCR†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Todos	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH).

† Sangrado no-mayor clínicamente relevante

Pacientes con FANV y SCA y/o sometidos a una ICP

AUGUSTUS, un ensayo abierto, aleatorizado, controlado, de diseño factorial 2 por 2, incluyó 4.614 pacientes con FANV que tenían SCA (43%) y/o se sometieron a una ICP (56%). Todos los pacientes recibieron terapia de base con un inhibidor de P2Y12 (clopidogrel: 90,3%) prescrito según el tratamiento de referencia local.

Los pacientes fueron aleatorizados hasta 14 días después del SCA y/o ICP a apixaban 5 mg dos veces al día (2,5 mg dos veces al día si se cumplieron dos o más de los criterios de reducción de dosis; el 10% recibió una dosis más baja) o antagonistas de la vitamina K o bien AAS (81 mg una vez al día) o placebo. La edad media fue de 69,9 años, el 94% de los pacientes aleatorizados tenían una puntuación CHA₂DS₂-VASc > 2 y el 47% tenían una puntuación HAS-BLED > 3. Para los pacientes aleatorizados a antagonistas de la vitamina K, la proporción de tiempo en el rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue del 56%, con un 32% de tiempo por debajo del TTR y un 12% por encima del TTR.

El objetivo principal del estudio AUGUSTUS fue evaluar la seguridad, con una variable primaria de sangrado mayor según clasificación ISTH o sangrado NMCR. En la comparación apixaban versus antagonistas de la vitamina K, la variable primaria de seguridad del sangrado ISTH mayor o sangrado NMCR en el mes 6 se produjo en 241 (10,5%) y 332 (14,7%) pacientes en el grupo de apixaban y en el grupo de antagonistas de la vitamina K respectivamente (HR=0,69, IC del 95%: 0,58; 0,82; de los 2 lados p<0,0001 para no inferioridad y p<0,0001 para superioridad). Para los antagonistas de la vitamina K, los análisis adicionales utilizando subgrupos por TTR mostraron que la tasa más alta de sangrado se asoció con el cuartil más bajo del TTR. La tasa de sangrado fue similar entre apixaban y el cuartil más alto del TTR.

En la comparación AAS versus placebo, la variable primaria de seguridad del sangrado ISTH mayor o sangrado NMCR en el mes 6 se produjo en 367 (16,1%) y 204 (9,0%) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo respectivamente (HR=1,88, IC 95%: 1,58; 2,23; p de dos lados <0,0001).

Específicamente, en los pacientes tratados con apixaban, se produjo sangrado mayor o sangrado NMCR en 157 (13,7%) y 84 (7,4%) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo respectivamente. En pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K, se produjo sangrado mayor o sangrado NMCR en 208 (18,5%) y 122 (10,8%) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo respectivamente.

Se evaluaron otros efectos del tratamiento como un objetivo secundario del estudio, con variables compuestas.

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

En la comparación de apixaban versus antagonistas de la vitamina K, la variable compuesta de muerte o rehospitalización se produjo en 541 (23,5%) y 632 (27,4%) pacientes en el grupo de apixaban y en el grupo de antagonistas de la vitamina K, respectivamente. La variable compuesta de muerte o evento isquémico (ictus, infarto de miocardio, trombosis del stent o revascularización urgente) se produjo en 170 (7,4%) y 182 (7,9%) pacientes en el grupo apixaban y en el grupo de antagonistas de la vitamina K, respectivamente.

En la comparación AAS versus placebo, la variable compuesta de muerte o rehospitalización se produjo en 604 (26,2%) y 569 (24,7%) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo, respectivamente. La variable compuesta de muerte o evento isquémico (ictus, infarto de miocardio, trombosis del stent o revascularización urgente) se produjo en 163 (7,1%) y 189 (8,2%) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo, respectivamente.

Pacientes sometidos a cardioversión

El estudio EMANATE, abierto, multicéntrico, aleatorizó a 1500 pacientes sin tratamiento anticoagulante previo o en tratamiento de menos de 48 horas, con FANV programada para cardioversión. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a apixaban o a heparina y/o AVK, para la prevención de acontecimientos cardiovasculares. Se realizó cardioversión eléctrica o farmacológica después de 5 dosis de 5 mg dos veces al día de apixaban (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados (ver sección 4.2)) o al menos 2 horas luego de una dosis de carga de 10 mg (o una dosis de carga de 5 mg en pacientes seleccionados (ver sección 4.2)) si se requería cardioversión temprana. En el grupo de apixaban, 342 pacientes recibieron una dosis de carga (331 pacientes recibieron la dosis de 10 mg y 11 pacientes recibieron la dosis de 5 mg)

No se produjeron ictus (0%) en el grupo de apixaban (n = 753) y se produjeron 6 (0,80%) ictus en el grupo de heparina y/o AVK (n = 747; RR 0,00, 95% IC 0,00; 0,64). Se notificó muerte por cualquier causa en 2 pacientes (0,27%) en el grupo de apixaban y 1 paciente (0,13%) en el grupo de heparina y/o AVK. No se notificaron acontecimientos de embolia sistémica.

Se produjeron acontecimientos de sangrado mayor y NMCR en 3 (0,41%) y 11 (1,50%) pacientes, respectivamente, en el grupo de apixaban, en comparación con 6 (0,83%) y 13 (1,80%) pacientes en el grupo de heparina y/o AVK.

Este estudio exploratorio demostró una eficacia y seguridad comparables entre el grupo tratado con apixaban y el grupo tratado con heparina y/o AVK en procedimientos de cardioversión.

Tratamiento de la TVP y de la EP, y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP

El programa clínico (AMPLIFY: apixaban frente a enoxaparina/warfarina, AMPLIFY-EXT: apixaban frente a placebo) se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para el tratamiento de la TVP y/o EP (AMPLIFY), y la terapia extendida para la prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la TVP y/o EP (AMPLIFY-EXT). Ambos estudios fueron ensayos aleatorizados, de grupos paralelos, doble-ciego, multinacionales en pacientes con TVP proximal sintomática o EP sintomática. Las variables clave de seguridad y eficacia fueron evaluadas por un comité ciego independiente.

ESTUDIO AMPLIFY

En el estudio AMPLIFY un total de 5.395 pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento con apixaban 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de 5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral durante 6 meses, o enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea durante al menos 5 días (hasta conseguir un INR \geq 2) y warfarina (objetivo de INR en un rango 2,0-3,0) por vía oral durante 6 meses.

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

La edad media fue de 56,9 años y el 89,8% de los pacientes aleatorizados padecían eventos de TEV no provocados.

Para los pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje del tiempo medio en el rango terapéutico (INR 2,0-3,0) fue de 60,9. Apixaban mostró una reducción en el TEV sintomático recurrente o muerte relacionada con TEV en los distintos niveles de TTR; en el cuartil más alto de TTR respecto al control de los centros, el riesgo relativo de apixaban vs enoxaparina/warfarina fue de 0,79 (95% IC; 0,39; 1,61).

En el estudio, apixaban demostró ser no-inferior a enoxaparina/warfarina en la variable primaria compuesta por VTE sintomático recurrente adjudicado (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte relacionada con TEV (ver Tabla 10).

Tabla 10: Resultados de Eficacia del Estudio AMPLIFY

	Apixaban N = 2609 n (%)	Enoxaparina/Warf arina N = 2635 n (%)	Riesgo Relativo (95% IC)
TEV o Muerte relacionada con TEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Muerte relacionada con TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV o muerte por cualquier causa	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
TEV o muerte de origen cardiovascular	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
TEV, muerte relacionada con TEV, o sangrado mayor	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* No inferior comparado con enoxaparina/warfarina (valor p <0,0001).

La eficacia de apixaban en el tratamiento inicial del TEV fue consistente entre pacientes que fueron tratados por una EP [Riesgo relativo 0,9; 95% IC (0,5, 1,6)] o TVP [Riesgo relativo 0,8; 95% IC (0,5; 1,3)]. La eficacia entre los subgrupos, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), función renal, extensión del índice de EP, localización del trombo de la TVP, y uso previo de heparina parenteral fue en general consistente.

La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor. En el estudio, apixaban fue estadísticamente superior a enoxaparina/warfarina en la variable principal de seguridad [Riesgo relativo 0,31, 95% de intervalo de confianza (0,17; 0,55), valor-p <0,0001] (ver Tabla 11).

Tabla 11: Resultados de Sangrado en el Estudio AMPLIFY

	Apixaban N = 2676 n (%)	Enoxaparina/Warfarina N = 2689 n (%)	Riesgo Relativo (95% IC)
Mayor	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Mayor + NMCR	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Menor	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Todos	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

El sangrado mayor y sangrado NMCR adjudicados en cualquier lugar del cuerpo fueron por lo general inferiores en el grupo de apixaban cuando se compara con el grupo de enoxaparina/warfarina. Se produjo

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado en 6 (0,2%) pacientes tratados con apixaban y 17 (0,6%) pacientes tratados con enoxaparina/warfarina.

ESTUDIO AMPLIFY-EXT

En el estudio AMPLIFY-EXT un total de 2.482 pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con 2,5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral, apixaban 5 mg dos veces al día por vía oral, o placebo durante 12 meses después de completar entre 6 y 12 meses de tratamiento anticoagulante inicial. De éstos, 836 pacientes (33,7%) participaron en el estudio AMPLIFY antes de incluirse en el estudio AMPLIFY -EXT.

La edad media fue de 56,7 años y el 91,7% de los pacientes aleatorizados padecían eventos de TEV no provocados.

En el estudio, ambas dosis de apixaban fueron estadísticamente superiores a placebo en la variable primaria de TEV sintomático recurrente (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte por cualquier causa (ver Tabla 12).

Tabla 12: Resultados de Eficacia del Estudio AMPLIFY-EXT

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Riesgo Relativo(95% IC)	
				Apix. 2,5 mg frente a placebo	Apix. 5,0 mg frente a placebo
	n(%)				
TEV o muerte por cualquier causa	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Muerte por cualquier causa	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
TEV recurrente o muerte relacionada con TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
TEV recurrente o muerte de origen CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
TVP no fatal†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
EP no fatal†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Muerte relacionada con TEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] Valor-p < 0.0001.

* Para pacientes con más de un evento contribuyendo a la variable compuesta, solo fue notificado el primer evento (ej, si un sujeto experimenta tanto una TVP y después un EP, solo se notificó la TVP).

† Los sujetos individuales podían experimentar más de un evento y se representados en ambas clasificaciones.

La eficacia de apixaban para la prevención de las recurrencias de un TEV se mantuvo entre los subgrupos, incluyendo edad, sexo, IMC, y función renal.

La variable de seguridad primaria fue el sangrado mayor durante el periodo de tratamiento. En el estudio, la incidencia de sangrado mayor para ambas dosis de apixaban no fue estadísticamente distinta de la del placebo. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor, sangrado NMCR, sangrado menor, y todos los tipos de sangrado entre los grupos de tratamiento con apixaban 2,5 mg dos veces al día y placebo (ver Tabla 13).

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Tabla 13: Resultados de Sangrado en el Estudio AMPLIFY-EXT

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=811)	Placebo (N=826)	Riesgo Relativo (95% IC)	
				Apix. 2,5 mg frente a placebo	Apix. 5,0 mg frente a placebo
	n (%)				
Mayor	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Mayor + NMCR	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Menor	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Todos	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Los casos de sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado se produjeron en 1 (0,1%) paciente tratado con la dosis de 5 mg de apixaban dos veces al día, no hubo en los pacientes tratados con la dosis de 2,5 mg de apixaban dos veces al día y en 1 (0,1%) paciente tratado con placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de ensayos con Eliquis® en uno o más subgrupos de la población pediátrica en embolismo venoso y arterial y trombosis (ver sección 4.2 Información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de apixaban es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg. Apixaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) 3 a 4 horas después de tomar el comprimido. La ingesta de alimentos no afecta el ABC ni la C_{max} de apixaban a dosis de 10 mg. Apixaban puede tomarse con o sin alimentos.

Apixaban muestra una farmacocinética lineal con incrementos proporcionales a la dosis cuando se administra a dosis orales de hasta 10 mg. Con dosis de ≥ 25 mg, apixaban presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida. Los parámetros de exposición de apixaban exhiben una variabilidad de baja a moderada que se refleja en una variabilidad intra e intersujeto de ~20% CV y ~30% CV, respectivamente.

Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 mL de agua, la exposición fue comparable a la exposición después de la administración oral de 2 comprimidos completos de 5 mg. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la C_{max} y el ABC fueron 21% y 16% inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Después de la administración de un comprimido triturado de 5 mg de apixaban disuelto en 60 ml de G5A y administrado a través de una sonda nasogástrica, la exposición fue similar a la observada en otros ensayos clínicos con individuos sanos que recibieron una dosis oral única de un comprimido de 5 mg de apixaban.

Teniendo en cuenta el predecible perfil farmacocinético proporcional a la dosis de apixaban, los resultados de biodisponibilidad obtenidos de los estudios realizados son aplicables a dosis menores de apixaban.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 87%. El volumen de distribución (Vss) es de aproximadamente 21 litros.

Biotransformación y eliminación

Apixaban tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis de apixaban administrada en humanos se recuperó aproximadamente el 25% como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. La excreción renal de apixaban supone aproximadamente el 27% del aclaramiento total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y no clínicos, respectivamente.

Apixaban tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 L/h y una vida media de aproximadamente 12 horas.

Las principales rutas de biotransformación son O-demetilación e hidroxilación en la fracción 3-oxopiperidinil. Apixaban es metabolizado principalmente por el CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. Apixaban en forma inalterada es el compuesto más importante relacionado con el fármaco en el plasma humano y no hay presencia de metabolitos activos circulantes. Apixaban es un sustrato de las proteínas transportadoras, la P-gp y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no causó ningún impacto sobre la concentración máxima de apixaban. Se observó un aumento de la exposición de apixaban correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51-80 mL/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 mL/min), o grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min), las concentraciones plasmáticas de apixaban (ABC) aumentaron el 16, 29 y 44 % respectivamente, comparado con personas con aclaramiento de creatinina normal. La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto manifiesto sobre la relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-factor Xa de apixaban.

En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el ABC de apixaban se incrementó en un 36% en comparación con el observado en sujetos con función renal normal, cuando se administró una dosis única de 5 mg de apixaban inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixaban, disminuyó en un 14% el ABC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un aclaramiento de apixaban de 18 mL/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban.

Insuficiencia hepática

En un ensayo comparando 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, con una puntuación de Child Pugh A de 5 (n=6) y de 6 (n=2) y 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada, con una puntuación de Child Pugh B de 7 (n=6) y de 8 (n=2), con 16 individuos control sanos, ni la farmacocinética ni la farmacodinamia de

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

una dosis única de 5 mg de apixaban se vieron alteradas en los sujetos con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-factor Xa e INR fueron comparables entre los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (más de 65 años) presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del ABC que fueron aproximadamente un 32% superiores y sin diferencia en Cmax.

Sexo

La exposición a apixaban fue aproximadamente un 18% más alta en mujeres que en hombres.

Origen étnico y raza

Los resultados de los ensayos de Fase I no mostraron diferencias perceptibles en la farmacocinética de apixaban entre individuos Blancos/Caucásicos, Asiáticos y Negros/Afroamericanos. Los hallazgos de un análisis farmacocinético de población en pacientes que recibieron apixaban fueron generalmente coherentes con los resultados de los ensayos de Fase I.

Peso corporal

Comparado con la exposición a apixaban en individuos con peso corporal de 65 a 85 kg, el peso corporal >120 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más baja y el peso corporal <50 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más alta.

Relación farmacocinética / farmacodinámica

Se ha evaluado la relación farmacocinética / farmacodinamia (PK/PD) entre la concentración plasmática de apixaban y diversas variables PD (actividad anti-factor Xa, INR, tiempo de protrombina, TTPa) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 0,5 a 50 mg). La mejor forma de describir la relación entre la concentración de apixaban y la actividad anti Factor Xa es a través de un modelo lineal. La relación PK/PD observada en pacientes que recibieron apixaban fue coherente con la relación establecida en individuos sanos.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, a partir de los ensayos convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, fertilidad y desarrollo embrionario fetal, y toxicidad en animales juveniles.

Los principales efectos observados en los ensayos de toxicidad de dosis repetida fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica de apixaban en los parámetros de coagulación sanguínea. En los ensayos de toxicidad el aumento de la tendencia al sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo, como esto puede deberse a una menor sensibilidad de las especies no clínicas en comparación con los humanos, este resultado debe interpretarse con precaución al extrapolarse a los humanos.

REF. MT1425562 REG. ISP N° F-20140/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos recubiertos de 2,5 mg:

De acuerdo con la última fórmula autorizada.

Comprimidos recubiertos de 5 mg:

De acuerdo con la última fórmula autorizada.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de eficacia

36 meses.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenado a no más de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVDC transparente/aluminio impreso

Documento Referencia utilizado para la actualización: EU-SmPC Efectivo el 20Abr2020

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Teléfono: 2-22412035