

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de apixaban.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de 2,5 mg contiene 51,43 mg de lactosa (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimidos de color amarillo, redondos, con 893 grabado en una cara y 2½ en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

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 y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad \geq 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 pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

4.2 Posología y forma 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.

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 \geq 80 años, peso corporal \leq 60 kg, o creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl (133 micromoles/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) se debe basar 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 se debe individualizar 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.

Cambio de tratamiento

El cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a apixaban (y viceversa) se puede hacer 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, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Eliquis cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea < 2 .

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

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada aplican las siguientes recomendaciones:

- 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, no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2);
- para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste 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 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 se debe usar 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 apixaban no está recomendado (ver 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 secciones 4.4. y 5.2).

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 secciones 4.4 y 5.2).

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato oxalacetato transaminasa (GOT)/glutamato piruvato transaminasa (GPT) > 2 x LSN o bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN. Por tanto, Eliquis debe utilizarse con precaución en esta población (ver 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 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 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).

Cardioversión (FANV)

Los pacientes pueden continuar con apixaban mientras están siendo cardiovertidos.

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 6.1.
- Sangrado activo, clínicamente significativo.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección 5.2).
- Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasmas malignos 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 heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver 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 calibrado 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 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.

En un ensayo clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) 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.

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.

Cirugía y procedimientos invasivos

Eliquis se debe discontinuar 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 se debe discontinuar 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 se puede retrasar la cirugía o los procedimientos invasivos, se deben tomar las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado se debe sopesar con respecto a la urgencia de la intervención.

Eliquis se debe reiniciar 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).

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 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 tromboprolifaxis.

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 semivida 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 medicamentos 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 trombolisis 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 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 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 micromoles/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 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 administración conjunta de Eliquis con AAS se debe realizar con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado.

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 secciones 4.2 y 5.2).

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT $> 2 \times$ 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 aun 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 se debe usar con precaución;
- para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar apixaban ya que la eficacia se puede ver 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.

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, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción 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 AUC 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 (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 diltiazem, naproxeno, amiodarona, verapamilo, y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixaban. De hecho, 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 AUC 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 AUC medio y la C_{max} de apixaban, respectivamente. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con inhibidores menos potentes del CYP3A4 y/o la P-gp.

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 AUC 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 se debe utilizar 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 se puede ver comprometida (ver sección 4.4).

Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria y AINEs

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (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 AUC 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 AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se notificó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la administración triple de apixaban, AAS y clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo (ver sección 4.4).

No se recomienda el uso concomitante de Eliquis con medicamentos asociados con sangrados graves, como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo, clopidogrel), dipyridamol, dextrano, y sulfpirazona.

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 AUC 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 AUC 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 mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixaban no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 μM . 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 AUC 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 AUC 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, AUC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos y lactantes.

Se debe tomar 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.

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.

Tabla 2.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (VTEp)	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 (VTEt)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia	Frecuentes	-	-
Trombocitopenia	Poco frecuentes	-	-
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	-
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Hemorragia cerebral	-	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>			
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	-	-
Hemorragia intra-abdominal	-	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	-	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Nauseas	Frecuentes	-	-
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal	-	Poco frecuentes	-
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	-	Raras	-
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
Aumento de las transaminasas, aspartato aminotransferasa elevada, gamma-glutamil transferasa elevada, prueba de función hepática anormal, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica)	Poco frecuentes	-	-
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	-	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Hemorragia muscular	Raras	-	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (VTEp)	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 (VTEt)
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Sangrado en el sitio quirúrgico	-	Poco frecuentes	-
<i>Exploraciones complementarias</i>			
Sangre oculta en heces positiva	-	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 cateter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión (incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia operatoria	Poco frecuentes	-	-
Hemorragia traumática, hemorragia post-operatoria, hemorragia en el lugar de la incisión	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes

* No hubo notificaciones de prurito generalizado en el ensayo CV185057 (prevención a largo plazo del TEV)

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 secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

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).

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 AUC media de apixaban en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto en la C_{max} . La semivida 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) ó factor VIIa recombinante. Al final de la infusión 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 infusión 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, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrados mayores.

La hemodiálisis disminuyó el AUC 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: Medicamentos 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 protrombinasa. Apixaban no tiene 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 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. 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 del 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 toman 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. C_{min} (ng/ml)	Actividad Anti- Xa Max de Apix. (UI/ml)	Actividad Anti- Xa Min de Apix. (UI/ml)
Mediana [Percentil 5/95]				
<i>Prevención del TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla</i>				
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]
<i>Prevención del ictus y de la embolia sistémica: FANV</i>				
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]
<i>Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP</i>				
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.

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 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 fatal 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).

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

Ensayo	ADVANCE-3 (cadera)			ADVANCE-2 (rodilla)		
	Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 35 ± 3 d	valor-p	Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 12 ± 2 d	valor-p
Número de eventos de TEV totales/ muertes por cualquier causa						
Número de acontecimientos/suj etos Índice de acontecimientos	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	<0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Riesgo Relativo 95% IC	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
TEV Mayor						
Número de acontecimientos/suj etos Índice de acontecimientos	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	0,0107	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	0,0373
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 sangrado no mayor clínicamente relevante (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 = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Periodo de tratamiento ¹				
Mayor	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatal	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%)
Periodo de tratamiento post-cirugía ²				
Mayor	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatal	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

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 GPT) 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 (EP) en el brazo de apixaban frente a ningún caso en el brazo de enoxaparina. No se ha encontrado explicación para este mayor número de EP.

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 cardiaca sintomática ≥ 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-cego 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=9.120 n (%/año)	Warfarina N=9.081 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)	

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 = 9.088 n (%/año)	Warfarina N = 9.052 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 ISTH (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 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 medicamentos 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 = 2.807 n (%/año)	AAS N = 2.791 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).

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

	Apixaban N = 2.798 n(%/año)	AAS N = 2.780 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

Tratamiento de la TVP, tratamiento 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.

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 TEV 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=2.609 n (%)	Enoxaparina/Warfarina N=2.635 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=2.676 n (%)	Enoxaparina/ Warfarina N=2.689 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 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	Apixaban	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg frente a placebo	Apix 5,0 mg frente a placebo
	n (%)				
TEV recurrente 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).

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

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	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 AUC 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 $\sim 20\%$ CV y $\sim 30\%$ 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 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 AUC fueron el 20%

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.

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 de apixaban proporcional a la dosis, 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 (V_{ss}) 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 semivida 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 (AUC) 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 AUC 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 AUC 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 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 AUC que fueron aproximadamente un 32% superiores y sin diferencia en C_{max} .

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 preclínicos sobre seguridad

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa anhidra
Celulosa microcristalina (E460)
Croscarmelosa sódica
Laurilsulfato de sodio
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular:

Lactosa monohidrato

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Triacetina (E1518)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 10, 20, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres unidos perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 60x1 ó 100x1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/691/001

EU/1/11/691/002

EU/1/11/691/003

EU/1/11/691/004

EU/1/11/691/005

EU/1/11/691/013

EU/1/11/691/015

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 de Mayo de 2011
Fecha de la última renovación: 14 de enero de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5,0 mg de apixaban.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 102,86 mg de lactosa (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimidos de color rosa, ovalados, con 894 grabado en una cara y 5 en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad \geq 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca 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 pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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 \geq 80 años, peso corporal \leq 60 kg, o creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl (133 micromoles/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) se debe basar 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 se debe individualizar 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.

Cambio de tratamiento

El cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a apixaban (y viceversa) se puede hacer 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, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Eliquis cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea < 2 .

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

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada aplican las siguientes recomendaciones:

- para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2);
- para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste 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 secciones 4.4 y 5.2):

- para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban se debe usar 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 apixaban no está recomendado (ver 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 secciones 4.4 y 5.2).

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 secciones 4.4 y 5.2).

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

Peso corporal

Tratamiento/Prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver 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

Tratamiento/Prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver 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).

Cardioversión (FANV)

Los pacientes pueden continuar con apixaban mientras están siendo cardiovertidos.

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 6.1.
- Sangrado activo, clínicamente significativo.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección 5.2).
- Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasmas malignos 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 heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver 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 calibrado 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 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.

En un ensayo clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) 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.

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.

Cirugía y procedimientos invasivos

Eliquis se debe discontinuar 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 se debe discontinuar 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 se puede retrasar la cirugía o los procedimientos invasivos, se deben tomar las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado se debe sopesar con respecto a la urgencia de la intervención.

Eliquis se debe reiniciar 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).

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.

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 trombolisis 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 un riesgo aumentado de sangrado. Para el 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 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 micromoles/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 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 administración conjunta de Eliquis con AAS se debe realizar con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado.

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 secciones 4.2 y 5.2).

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT > 2 x LSN) o bilirrubina total $\geq 1,5$ x 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 aun 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 ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban se debe usar con precaución;

- para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar apixaban ya que la eficacia se puede ver comprometida.

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, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción 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 AUC 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 (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 diltiazem, naproxeno, amiodarona, verapamilo, y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixaban. De hecho, 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 AUC 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 AUC medio y la C_{max} de apixaban, respectivamente. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con inhibidores menos potentes del CYP3A4 y/o la P-gp.

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 AUC 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 se debe utilizar 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 se puede ver comprometida (ver sección 4.4).

Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria y AINEs

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (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 AUC 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 AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se notificó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la administración triple de apixaban, AAS y clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo (ver sección 4.4).

No se recomienda el uso concomitante de Eliquis con medicamentos asociados con sangrados graves, como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo, clopidogrel), dipyridamol, dextrano, y sulfpirazona.

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 AUC 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 AUC 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 mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixaban no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta $20 \mu M$. 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 AUC 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 AUC 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, AUC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos y lactantes.

Se debe tomar 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de apixaban se ha investigado en 4 ensayos clínicos Fase III incluyendo más de 15.000 pacientes; 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 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 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 FANV y tratamiento del TEV respectivamente.

Tabla 2

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	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 (VTEt)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis	Poco frecuentes	-
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Hemorragia cerebral	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>		
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>		
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Epistaxis	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Hemorragia gastrointestinal	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal	Poco frecuentes	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	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 (VTEt)
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Raras	-
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Erupción cutánea	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
Hematuria	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		
Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Sangrado en el sitio quirúrgico	Poco frecuentes	-
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Sangre oculta en heces positiva	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia traumática, hemorragia post-operatoria, hemorragia en el lugar de la incisión	Poco frecuentes	Poco frecuentes

* No hubo notificaciones de prurito generalizado en el ensayo CV185057 (prevención a largo plazo del TEV)

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 secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

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).

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 AUC media de apixaban en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto en la C_{max}. La semivida 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) ó factor VIIa recombinante. Al final de la infusión 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 infusión 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, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrados mayores.

La hemodiálisis disminuyó el AUC 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: Medicamentos 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 protrombinasa. Apixaban no tiene 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 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. 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. 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 toman 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. C_{min} (ng/ml)	Actividad Anti- Xa Max de Apix. (UI/ml)	Actividad Anti- Xa Min de Apix. (UI/ml)
Mediana [Percentil 5/95]				
<i>Prevención del ictus y de la embolia sistémica: FANV</i>				
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]
<i>Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP</i>				
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.

Eficacia clínica y seguridad

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 \geq 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 4) en comparación con warfarina.

Tabla 4: Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE

	Apixaban N=9.120 n (%/año)	Warfarina N=9.081 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)	

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 5). 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 5: Variables Secundarias en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio ARISTOTLE

	Apixaban N = 9.088 n (%/año)	Warfarina N = 9.052 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).

† Sangrado no-mayor clínicamente relevante

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 ISTH (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 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 medicamentos 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 6) en comparación con AAS.

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

	Apixaban N = 2.807 n (%/año)	AAS N = 2.791 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 7).

Tabla 7: Eventos de Sangrado en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio AVERROES

	Apixaban N = 2.798 n(%/año)	AAS N = 2.780 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

Tratamiento de la TVP, tratamiento 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.

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 TEV sintomático recurrente adjudicado (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte relacionada con TEV (ver Tabla 8).

Tabla 8: Resultados de Eficacia del Estudio AMPLIFY

	Apixaban N=2.609 n (%)	Enoxaparina/ Warfarina N=2.635 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 9).

Tabla 9: Resultados de Sangrado en el Estudio AMPLIFY

	Apixaban N=2.676 n (%)	Enoxaparina/ Warfarina N=2.689 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 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 10).

Tabla 10: Resultados de Eficacia del Estudio AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg frente a placebo	Apix 5,0 mg frente a placebo
	n (%)				
TEV recurrente 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 11).

Tabla 11: Resultados de Sangrado en el Estudio AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	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 Elikvis 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 AUC 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 $\sim 20\%$ CV y $\sim 30\%$ 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 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 AUC fueron el 20% 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.

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 de apixaban proporcional a la dosis, 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 semivida 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 (AUC) 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 AUC 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 AUC 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 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 AUC que fueron aproximadamente un 32% superiores y sin diferencia en C_{max} .

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 preclínicos sobre seguridad

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, 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa anhidra
Celulosa microcristalina (E460)
Croscarmelosa sódica
Laurilsulfato de sodio
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular:

Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina (E1518)

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 14, 20, 28, 56, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres unidos perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 100x1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 de Mayo de 2011

Fecha de la última renovación: 14 de enero de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes Periódicos de Seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el Artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal-web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) proporcionará material informativo antes del lanzamiento, dirigido a todos los médicos que puedan prescribir/utilizar Eliquis. En el material informativo se deben incluir los mensajes de seguridad clave para todas las indicaciones.

Este material informativo tiene por objetivo incrementar el conocimiento sobre el potencial riesgo de sangrado durante el tratamiento con Eliquis y proporcionar una guía sobre cómo manejar este riesgo.

El TAC debe acordar el contenido y el formato del material informativo, junto con un plan de comunicación, con la autoridad nacional competente en cada Estado Miembro antes de la distribución de dicho pack informativo en su territorio.

El material informativo para el médico debe contener:

- La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Guía de Prescripción
- Tarjetas de Información al Paciente

La Guía de Prescripción debe contener los siguientes mensajes clave de seguridad:

- Detalles de las poblaciones con un riesgo potencial de sangrado más alto
- Dosis y pauta posológica recomendadas para las distintas indicaciones
- Recomendaciones para el ajuste de dosis en poblaciones de riesgo, incluyendo pacientes con insuficiencia renal o hepática
- Instrucciones relativas al cambio de tratamiento con Eliquis u otro tratamiento y viceversa
- Instrucciones respecto a procedimientos quirúrgicos o invasivos, y la discontinuación temporal del tratamiento
- Gestión de los casos de sobredosis y hemorragia
- El uso de pruebas de coagulación y su interpretación
- Que se debe facilitar a todos los pacientes una Tarjeta de información al paciente y se les debe aconsejar sobre signos o síntomas de sangrado y cuando es necesario solicitar la atención de un profesional sanitario
- La importancia de la adherencia al tratamiento
- La necesidad de llevar la Tarjeta de información al paciente con ellos en todo momento
- La necesidad de informar a los profesionales sanitarios de que están tomando Eliquis si necesitan someterse a un procedimiento quirúrgico o invasivo.

La Tarjeta de información al paciente debe contener los siguientes mensajes clave de seguridad:

- Signos o síntomas de sangrado y cuando es necesario solicitar la atención de un profesional sanitario
- La importancia de la adherencia al tratamiento
- La necesidad de llevar la Tarjeta de información al paciente con ellos en todo momento
- La necesidad de informar a los profesionales sanitarios de que están tomando Eliquis si necesitan someterse a un procedimiento quirúrgico o invasivo.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE 2,5 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película
apixaban

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de apixaban.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
20 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
60 x 1 comprimido recubierto con película
100 x 1 comprimido recubierto con película
168 comprimidos recubiertos con película
200 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/013
EU/1/11/691/015

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Eliquis 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS - 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERS VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER 2,5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eliquis 2,5 mg comprimidos
apixaban

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER 2,5 mg (con símbolos)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eliquis 2,5 mg comprimidos
apixaban

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Sol como símbolo
Luna como símbolo

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE 5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película
apixaban

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 5,0 mg de apixaban.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
20 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
100x1 comprimido recubierto con película
168 comprimidos recubiertos con película
200 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Eliquis 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS - 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERS VISUALES

PC:

SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER 5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eliquis 5 mg comprimidos
apixaban

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

TARJETA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Eliquis (apixaban)

Tarjeta de información al paciente

Lleve siempre consigo esta tarjeta

Muestre esta tarjeta a su farmacéutico, dentista, y cualquier otro profesional sanitario que le trate.

Estoy recibiendo tratamiento anticoagulante con Eliquis (apixaban) para prevenir los coágulos sanguíneos

Por favor, complete esta sección o pídale a su médico que la complete

Nombre:

Fecha de nacimiento:

Indicación:

Dosis: mg dos veces al día

Nombre del médico:

Número de teléfono del médico:

Información para pacientes

- Tome Eliquis de forma regular siguiendo las instrucciones. Si olvidó una dosis, tómela en cuanto se acuerde y después siga tomando el medicamento como de costumbre.
- No interrumpa el tratamiento con Eliquis sin hablar primero con su médico, porque estaría en riesgo de sufrir un ictus u otras complicaciones.
- Eliquis ayuda a hacer su sangre más fluida. Sin embargo, esto puede aumentar el riesgo de sangrado.
- Los síntomas y señales de sangrado incluyen hematomas o sangrado bajo la piel, heces de color negruzco, sangre en la orina, sangrado por la nariz, aturdimiento, cansancio, palidez o debilidad, dolor de cabeza repentino, tos con sangre o vómitos de sangre.
- En caso de presentar un sangrado que no cese por sí mismo, **busque atención médica de forma inmediata**.
- Si necesita someterse a una cirugía, informe a su médico que está tomando Eliquis.

Información para profesionales sanitarios

- Eliquis (apixaban) es un anticoagulante oral que actúa por inhibición directa y selectiva del factor Xa.
- Eliquis puede aumentar el riesgo de sangrado. En caso de eventos de sangrado mayor, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente.
- El tratamiento con Eliquis no requiere monitorización rutinaria de exposición a apixaban. Un ensayo cuantitativo anti-factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, por ejemplo sobredosis o cirugía de emergencia (no se recomiendan los ensayos de tiempo de protrombina (TP), Ratio Internacional Normalizado (INR) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)) – ver Ficha Técnica.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película Apixaban

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Eliquis y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Eliquis
3. Cómo tomar Eliquis
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Eliquis
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Eliquis y para qué se utiliza

Eliquis contiene el principio activo apixaban y pertenece a un grupo de medicamentos llamados anticoagulantes. Este medicamento ayuda a prevenir la formación de coágulos de sangre al bloquear el Factor Xa, un elemento importante de la coagulación de la sangre.

Eliquis se usa en adultos:

- para prevenir la formación de coágulos de sangre (trombosis venosa profunda [TVP]) después de una operación de reemplazo de cadera o rodilla. Después de una operación de cadera o rodilla usted puede tener un mayor riesgo de que se le formen coágulos de sangre en las venas de las piernas. Esto puede causar hinchazón en las piernas, con o sin dolor. Si un coágulo de sangre viaja de la pierna a sus pulmones, puede impedir el flujo de sangre, causando dificultad para respirar, con o sin dolor de pecho. Esta condición médica (embolismo pulmonar) puede suponer un riesgo para su vida y requiere atención médica inmediata.
- para prevenir la formación de un coágulo sanguíneo en el corazón en pacientes con un latido irregular del corazón (fibrilación auricular) y al menos un factor de riesgo adicional. Los coágulos sanguíneos se pueden desprender, moverse hasta el cerebro y provocar un ictus, o moverse a otros órganos evitando una correcta irrigación del mismo (también conocida como embolia sistémica). Un ictus puede tener riesgo para la vida y requiere atención médica inmediata.
- para tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en los vasos sanguíneos de las piernas y/o de los pulmones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Eliquis

No tome Eliquis

- **si es alérgico** a apixaban o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- **si sangra excesivamente**
- si tiene una **enfermedad en un órgano** del cuerpo que aumente el riesgo de sangrado grave (como **una úlcera activa o reciente** del estómago o intestino, o **hemorragia cerebral reciente**)
- si padece una **enfermedad del hígado** que aumente el riesgo de sangrado (coagulopatía hepática)
- si está **tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre** (por ejemplo warfarina, rivaroxaban, dabigatrán o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante o mientras tenga una vía arterial o venosa y sea tratado con heparina para mantener esa vía abierta.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento si presenta alguna de estas condiciones:

- un **riesgo aumentado de sangrado**, como por ejemplo:
 - **trastornos hemorrágicos**, incluyendo situaciones que resulten en una disminución de la actividad plaquetaria
 - **presión arterial muy alta**, no controlada por tratamiento médico
 - es usted mayor de 75 años
 - pesa usted 60 kg o menos
- una **enfermedad renal grave o si está sometido a diálisis**
- un **problema de hígado o historial de problemas de hígado**.
Eliquis se utilizará con precaución en pacientes con señales de alteración en la función del hígado
- **tuvo un catéter o recibió una inyección en la columna vertebral** (para anestesia o alivio del dolor), su médico le indicará que deje pasar un mínimo de 5 horas después de retirar el catéter antes de tomar Eliquis
- lleva una **prótesis valvular cardiaca**
- si su médico determina que su presión arterial es inestable o tiene previsto recibir otro tratamiento o ser sometido a una cirugía para extraer el coágulo de sangre de sus pulmones

Si necesita una intervención quirúrgica o un proceso que pueda provocar un sangrado, su médico le indicará suspender temporalmente la toma de este medicamento durante un tiempo. Si no está seguro de si una intervención puede provocar un sangrado, consulte a su médico.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Eliquis en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad.

Uso de Eliquis con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos.

Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos de Eliquis y algunos medicamentos pueden disminuir sus efectos. Su médico decidirá si debe ser tratado con Eliquis si está tomando estos medicamentos y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos de Eliquis e incrementar la posibilidad de una hemorragia no deseada:

- algunos **medicamentos para las infecciones fúngicas** (por ejemplo, ketoconazol, etc)
- algunos **medicamentos antivirales para el VIH / SIDA** (por ejemplo, ritonavir)
- otros **medicamentos para reducir la coagulación de la sangre** (por ejemplo, enoxaparina, etc)

- **antiinflamatorios o medicamentos para aliviar el dolor** (por ejemplo, ácido acetilsalicílico o naproxeno). En especial si es usted mayor de 75 años y toma ácido acetilsalicílico, existe una mayor probabilidad de sufrir sangrado.
- **medicamentos para la presión arterial alta o problemas de corazón** (por ejemplo, diltiazem)

Los siguientes medicamentos pueden reducir la capacidad de Eliquis de prevenir la formación de coágulos de sangre.

- **medicamentos para el tratamiento de la epilepsia o convulsiones** (por ejemplo, fenitoína, etc)
- **Hierba de San Juan** (un medicamento a base de plantas para el tratamiento de la depresión)
- **medicamentos para tratar la tuberculosis u otras infecciones** (por ejemplo, rifampicina)

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconocen los efectos de Eliquis sobre el embarazo y el feto. No debe tomar Eliquis si está embarazada. **Informe inmediatamente a su médico** si se queda embarazada mientras toma Eliquis.

Se desconoce si Eliquis se excreta en la leche humana. Pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento durante la lactancia. Ellos le indicarán si interrumpir la lactancia o si dejar de tomar o no empezar a tomar Eliquis.

Conducción y uso de máquinas

Eliquis no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Eliquis contiene lactosa (un tipo de azúcar).

Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a ciertos azúcares, hable con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Eliquis

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Dosificación

Tome el comprimido con agua. Eliquis puede tomarse con o sin alimentos.

Trate de tomar los comprimidos a la misma hora cada día para conseguir un mejor efecto del tratamiento.

Si tiene dificultad para ingerir el comprimido entero, hable con su médico sobre otras posibles formas de tomar Eliquis. El comprimido se puede triturar y mezclar con agua, glucosa al 5% en agua, zumo de manzana o puré de manzana, inmediatamente antes de tomarlo.

Instrucciones para triturar:

- Triturar los comprimidos con un mortero.
- Transferir todo el polvo cuidadosamente en un recipiente adecuado, mezclando el polvo con una pequeña cantidad, por ejemplo, 30 ml (2 cucharadas), de agua o cualquiera de los líquidos mencionados para hacer la mezcla.
- Ingerir la mezcla.

- Aclarar el mortero y mano del mortero que se han utilizado para triturar el comprimido y el envase, con una pequeña cantidad de agua o uno de los otros líquidos (por ejemplo, 30 ml), e ingerir ese líquido.

Si fuera necesario, su médico también podrá administrarle el comprimido triturado de Eliquis mezclado en 60 ml de agua o glucosa al 5% en agua, a través de una sonda nasogástrica.

Tome Eliquis de acuerdo a las siguientes recomendaciones:

Para prevenir la formación de coágulos de sangre en operaciones de sustitución de cadera o rodilla.

La dosis recomendada de Eliquis es de un comprimido de Eliquis 2,5 mg dos veces al día.

Por ejemplo, tome un comprimido por la mañana y otro por la noche.

Debe tomar el primer comprimido entre 12 a 24 horas después de la operación.

Si se ha sometido a una cirugía mayor de **cadera**, generalmente tomará los comprimidos durante un periodo de 32 a 38 días.

Si se ha sometido a una cirugía mayor de **rodilla**, generalmente tomará los comprimidos durante un periodo de 10 a 14 días.

Para prevenir la formación de un coágulo de sangre en el corazón de los pacientes con un latido irregular del corazón y al menos un factor de riesgo adicional.

La dosis recomendada de Eliquis es de un comprimido de Eliquis **5 mg** dos veces al día.

La dosis recomendada es de un comprimido de Eliquis **2,5 mg** dos veces al día sí:

- tiene la **función renal gravemente disminuida**
- **le aplican dos o más de los siguientes factores:**
 - sus resultados de los análisis de sangre sugieren un pobre funcionamiento del riñón (el valor de creatinina sérica es de 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) o superior)
 - tiene una edad igual o superior a 80 años
 - su peso es igual o inferior a 60 kg

La dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día, por ejemplo, tome un comprimido por la mañana y otro por la noche. Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

Para tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas y en los vasos sanguíneos de los pulmones

La dosis recomendada es de **dos comprimidos** de Eliquis **5 mg** dos veces al día durante los primeros 7 días, por ejemplo, dos comprimidos por la mañana y dos comprimidos por la noche.

Después de 7 días la dosis recomendada es de **un comprimido** de Eliquis **5 mg** dos veces al día, por ejemplo, un comprimido por la mañana y otro por la noche.

Para prevenir que los coágulos de sangre vuelvan a producirse después de 6 meses de tratamiento

La dosis recomendada es de un comprimido de Eliquis **2,5 mg** dos veces al día, por ejemplo, un comprimido por la mañana y otro por la noche.

Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

Su médico puede cambiar su tratamiento anticoagulante tal como se indica a continuación:

- *Cambio de Eliquis a medicamentos anticoagulantes*

Deje de tomar Eliquis. Inicie el tratamiento con los medicamentos anticoagulantes (por ejemplo heparina) en el momento que tenga que tomar el próximo comprimido.

- *Cambio de medicamentos anticoagulantes a Eliquis*

Deje de tomar medicamentos anticoagulantes. Inicie el tratamiento con Eliquis en el momento que tenga que tomar la próxima dosis de un medicamento anticoagulante, y entonces continúe con normalidad.

- *Cambio de un tratamiento con anticoagulantes que contiene antagonistas de la Vitamina K (por ejemplo warfarina) a Eliquis*

Deje de tomar el medicamento que contiene un antagonista de la Vitamina K. Su médico necesitará realizarle análisis de sangre e indicarle cuando empezar a tomar Eliquis.

- *Cambio del tratamiento con Eliquis a un tratamiento anticoagulante que contienen un antagonista de la vitamina K (por ejemplo warfarina).*

Si su médico le indica que debe empezar a tomar un medicamento que contiene un antagonista de la vitamina K, continúe tomando Eliquis durante al menos 2 días después de su primera dosis del medicamento que contienen un antagonista de la Vitamina K. Su médico necesitará realizarle análisis de sangre e indicarle cuando dejar de tomar Eliquis.

Si toma más Eliquis del que debe

Informe inmediatamente a su médico si ha tomado una dosis mayor que la dosis recetada de Eliquis. Lleve el envase del medicamento a su médico, aunque no queden comprimidos.

Si toma más Eliquis que la dosis recomendada, puede aumentar el riesgo de sangrado. Si ocurre una hemorragia, pueden ser necesarias una cirugía o transfusiones de sangre.

Si olvidó tomar Eliquis

- Tome la dosis en cuanto se acuerde y
 - tome la siguiente dosis de Eliquis a la hora habitual
 - después, siga tomando el medicamento, como de costumbre

Si tiene dudas sobre qué hacer o si olvidó tomar más de una dosis, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Eliquis

No interrumpa el tratamiento con Eliquis sin hablar primero con su médico, porque el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre puede ser mayor si interrumpe el tratamiento demasiado pronto.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Eliquis puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Eliquis puede administrarse en tres enfermedades distintas. Los efectos adversos conocidos y la frecuencia con que se producen pueden ser distintos y por tanto se indican por separado a continuación. Para esas condiciones, el efecto adverso más frecuente de Eliquis es el sangrado, que puede poner en peligro la vida del paciente y requiere atención médica inmediata.

Los siguientes efectos adversos se han notificado cuando se toma Eliquis en la prevención de la formación de coágulos sanguíneos en las operaciones de reemplazo de cadera o rodilla.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Anemia, que puede causar cansancio o palidez
- Sangrado que incluye:

- sangre en la orina (que mancha la orina de color rosa o rojo)
- hematoma e hinchazón
- sangrado vaginal
- Náuseas (sensación de malestar)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Disminución del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación)
- Sangrado que incluye:
 - sangrado después de su operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración)
 - sangrado del estómago, el intestino o sangre en las heces
 - sangre en la orina
 - sangrado de la nariz
- Presión arterial baja que puede producir desvanecimiento o latido de corazón más rápido
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
 - función anormal del hígado
 - aumento de algunas enzimas del hígado
 - aumento de la bilirrubina, un producto derivado de los glóbulos rojos de la sangre, que puede causar coloración amarilla de la piel y los ojos.
- Picor

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que puede producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. **Informe a su médico inmediatamente** si sufre cualquiera de estos síntomas.
- Sangrado:
 - en un músculo
 - en los ojos
 - de las encías y tos con sangre
 - del recto

Los siguientes efectos adversos se han notificado cuando se toma Eliquis para prevenir la formación de coágulos sanguíneos en el corazón en pacientes con latido irregular del corazón y al menos un factor de riesgo adicional.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Sangrado que incluye:

- en los ojos
- en el estómago, intestino o sangre oscura/negra en las heces
- sangre en la orina o en las pruebas de laboratorio
- de la nariz
- de las encías
- hematoma e hinchazón

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Sangrado que incluye:

- en el cerebro o la columna espinal
- en la boca o tos con sangre
- en el abdomen, recto o vagina
- sangre brillante/roja en las heces
- sangrado después de una operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración) o lugar de inyección
- Picor

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que puede producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. **Informe a su médico inmediatamente** si sufre cualquiera de estos síntomas.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- sangrado en los pulmones o la garganta
- sangrado dentro del espacio detrás de la cavidad abdominal

Los siguientes efectos adversos se han comunicado cuando se toma Eliquis para tratar o prevenir que los coágulos de sangre vuelvan a producirse en las venas de las piernas y en los vasos sanguíneos de los pulmones.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Sangrado que incluye:

- de la nariz
- de las encías
- sangre en la orina (que mancha la orina de color rosa o rojo)
- hematoma e hinchazón
- del estómago, del intestino o del recto

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Sangrado que incluye:

- en los ojos o hematoma en los ojos
- en la boca o tos con sangre
- sangre oscura/negra en las heces
- en el interior del útero o sangrado vaginal
- pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina
- hematoma e hinchazón de una herida o sitio de inyección
- Picor

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Tendencia anormal al sangrado espontáneo, pérdida de glóbulos rojos debido al sangrado

Sangrado que incluye:

- en el cerebro
- en el abdomen, pulmones o la membrana alrededor del corazón

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Eliquis

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche y en cada blíster, después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Eliquis

- El principio activo es apixaban. Cada comprimido contiene 2,5 mg de apixaban.
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: **lactosa anhidra (ver sección 2)**, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio (E470b).
 - Recubrimiento pelicular: **lactosa monohidrato (ver sección 2)**, hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), triacetin, óxido de hierro amarillo (E172)

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película son redondos, de color amarillo, y llevan grabados “893” en una cara, y “2½” en la otra.

- Se presentan blísteres dentro de estuches que contienen 10, 20, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película.
- También están disponibles blísteres unidos que se presentan en envases clínicos que contienen 60 x 1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Tarjeta de Información al Paciente: manejo de la información

Dentro del envase de Eliquis, junto al prospecto, encontrará una Tarjeta de Información al Paciente o su médico podrá darle una tarjeta similar.

Esta Tarjeta de Información al Paciente incluye información útil para usted y avisará a otros médicos de que está en tratamiento con Eliquis. **Debe mantener esta tarjeta consigo en todo momento.**

1. Tome la tarjeta
2. Separe el lenguaje que necesite (esto se facilita a través de los extremos perforados)
3. Complete las siguientes secciones o pídale a su médico que las complete:
 - Nombre:
 - Fecha de nacimiento:
 - Indicación:
 - Dosis:mg dos veces al día
 - Nombre del médico:
 - Número de teléfono del médico:

4. Pliegue la tarjeta y llévela consigo en todo momento

Titular de la autorización de comercialización

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex

UB8 1DH Reino Unido

Responsable de la fabricación

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : + 356 21 22 01 74

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospecto: información para el usuario

Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película

Apixaban

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Eliquis y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Eliquis
3. Cómo tomar Eliquis
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Eliquis
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Eliquis y para qué se utiliza

Eliquis contiene el principio activo apixaban y pertenece a un grupo de medicamentos llamados anticoagulantes. Este medicamento ayuda a prevenir la formación de coágulos de sangre al bloquear el Factor Xa, un elemento importante de la coagulación de la sangre.

Eliquis se usa en adultos:

- para prevenir la formación de un coágulo sanguíneo en el corazón en pacientes con un latido irregular del corazón (fibrilación auricular) y al menos un factor de riesgo adicional. Los coágulos sanguíneos se pueden desprender, moverse hasta el cerebro y provocar un ictus, o moverse a otros órganos evitando una correcta irrigación del mismo (también conocida como embolia sistémica). Un ictus puede tener riesgo para la vida y requiere atención médica inmediata.
- para tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en los vasos sanguíneos de las piernas y/o de los pulmones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Eliquis

No tome Eliquis

- **si es alérgico** a apixaban o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- **si sangra excesivamente**
- si tiene una **enfermedad en un órgano** del cuerpo que aumente el riesgo de sangrado grave (como **una úlcera activa o reciente** del estómago o intestino, o **hemorragia cerebral reciente**)
- si padece una **enfermedad del hígado** que aumente el riesgo de sangrado (coagulopatía hepática)
- si está **tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre** (por ejemplo warfarina, rivaroxaban, dabigatrán o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante o mientras tenga una vía arterial o venosa y sea tratado con heparina para mantener esa vía abierta.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento si presenta alguna de estas condiciones:

- un **riesgo aumentado de sangrado**, como por ejemplo:
 - **trastornos hemorrágicos**, incluyendo situaciones que resulten en una disminución de la actividad plaquetaria
 - **presión arterial muy alta**, no controlada por tratamiento médico
 - es usted mayor de 75 años
 - pesa usted 60 kg o menos
- una **enfermedad renal grave o si está sometido a diálisis**
- un **problema de hígado o historial de problemas de hígado.**

Eliquis se utilizará con precaución en pacientes con señales de alteración en la función del hígado

- lleva una **prótesis valvular cardíaca**
- si su médico determina que su presión arterial es inestable o tiene previsto recibir otro tratamiento o ser sometido a una cirugía para extraer el coágulo de sangre de sus pulmones

Si necesita una intervención quirúrgica o un proceso que pueda provocar un sangrado, su médico le indicará suspender temporalmente la toma de este medicamento durante un tiempo. Si no está seguro de si una intervención puede provocar un sangrado, consulte a su médico.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Eliquis en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad.

Uso de Eliquis con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos.

Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos de Eliquis y algunos medicamentos pueden disminuir sus efectos. Su médico decidirá si debe ser tratado con Eliquis si está tomando estos medicamentos y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos de Eliquis e incrementar la posibilidad de una hemorragia no deseada:

- algunos **medicamentos para las infecciones fúngicas** (por ejemplo, ketoconazol, etc)
- algunos **medicamentos antivirales para el VIH / SIDA** (por ejemplo, ritonavir)
- otros **medicamentos para reducir la coagulación de la sangre** (por ejemplo, enoxaparina, etc)
- **antiinflamatorios o medicamentos para aliviar el dolor** (por ejemplo, ácido acetilsalicílico o naproxeno). En especial si es usted mayor de 75 años y toma ácido acetilsalicílico, existe una mayor probabilidad de sufrir sangrado.
- **medicamentos para la presión arterial alta o problemas de corazón** (por ejemplo, diltiazem)

Los siguientes medicamentos pueden reducir la capacidad de Eliquis de prevenir la formación de coágulos de sangre.

- **medicamentos para el tratamiento de la epilepsia o convulsiones** (por ejemplo, fenitoína, etc)
- **Hierba de San Juan** (un medicamento a base de plantas para el tratamiento de la depresión)
- **medicamentos para tratar la tuberculosis u otras infecciones** (por ejemplo, rifampicina)

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconocen los efectos de Elikvis sobre el embarazo y el feto. No debe tomar Elikvis si está embarazada. **Informe inmediatamente a su médico** si se queda embarazada mientras toma Elikvis.

Se desconoce si Elikvis se excreta en la leche humana. Pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento durante la lactancia. Ellos le indicarán si interrumpir la lactancia o si dejar de tomar o no empezar a tomar Elikvis.

Conducción y uso de máquinas

Elikvis no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Elikvis contiene lactosa (un tipo de azúcar).

Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a ciertos azúcares, hable con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Elikvis

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Dosificación

Tome el comprimido con agua. Elikvis puede tomarse con o sin alimentos.

Trate de tomar los comprimidos a la misma hora cada día para conseguir un mejor efecto del tratamiento.

Si tiene dificultad para ingerir el comprimido entero, hable con su médico sobre otras posibles formas de tomar Elikvis. El comprimido se puede triturar y mezclar con agua, glucosa al 5% en agua, zumo de manzana o puré de manzana, inmediatamente antes de tomarlo.

Instrucciones para triturar:

- Triturar los comprimidos con un mortero.
- Transferir todo el polvo cuidadosamente en un recipiente adecuado, mezclando el polvo con una pequeña cantidad, por ejemplo, 30 ml (2 cucharadas), de agua o cualquiera de los líquidos mencionados para hacer la mezcla.
- Ingerir la mezcla.
- Aclarar el mortero y mano del mortero que se han utilizado para triturar el comprimido y el envase, con una pequeña cantidad de agua o uno de los otros líquidos (por ejemplo, 30 ml), e ingerir ese líquido.

Si fuera necesario, su médico también podrá administrarle el comprimido triturado de Elikvis mezclado en 60 ml de agua o glucosa al 5% en agua, a través de una sonda nasogástrica.

Tome Elikvis de acuerdo a las siguientes recomendaciones:

Para prevenir la formación de un coágulo de sangre en el corazón de los pacientes con un latido irregular del corazón y al menos un factor de riesgo adicional.

La dosis recomendada de Elikvis es de un comprimido de Elikvis **5 mg** dos veces al día.

La dosis recomendada es de un comprimido de Eliquis **2,5 mg** dos veces al día sí:

- tiene la **función renal gravemente disminuida**
- **le aplican dos o más de los siguientes factores:**
 - sus resultados de los análisis de sangre sugieren un pobre funcionamiento del riñón (el valor de creatinina sérica es de 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) o superior)
 - tiene una edad igual o superior a 80 años
 - su peso es igual o inferior a 60 kg

La dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día, por ejemplo, tome un comprimido por la mañana y otro por la noche.

Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

Para tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas y en los vasos sanguíneos de los pulmones

La dosis recomendada es de **dos comprimidos** de Eliquis **5 mg** dos veces al día durante los primeros 7 días, por ejemplo, dos comprimidos por la mañana y dos comprimidos por la noche.

Después de 7 días la dosis recomendada es de **un comprimido** de Eliquis **5 mg** dos veces al día, por ejemplo, un comprimido por la mañana y otro por la noche.

Para prevenir que los coágulos de sangre vuelvan a producirse después de 6 meses de tratamiento

La dosis recomendada es de un comprimido de Eliquis **2,5 mg** dos veces al día, por ejemplo, un comprimido por la mañana y otro por la noche.

Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

Su médico puede cambiar su tratamiento anticoagulante tal como se indica a continuación:

- Cambio de Eliquis a medicamentos anticoagulantes

Deje de tomar Eliquis. Inicie el tratamiento con los medicamentos anticoagulantes (por ejemplo heparina) en el momento que tenga que tomar el próximo comprimido.

- Cambio de medicamentos anticoagulantes a Eliquis

Deje de tomar medicamentos anticoagulantes. Inicie el tratamiento con Eliquis en el momento que tenga que tomar la próxima dosis de un medicamento anticoagulante, y entonces continúe con normalidad.

- Cambio de un tratamiento con anticoagulantes que contiene antagonistas de la Vitamina K (por ejemplo warfarina) a Eliquis

Deje de tomar el medicamento que contiene un antagonista de la Vitamina K. Su médico necesitará realizarle análisis de sangre e indicarle cuando empezar a tomar Eliquis.

- Cambio del tratamiento con Eliquis a un tratamiento anticoagulante que contienen un antagonista de la vitamina K (por ejemplo warfarina).

Si su médico le indica que debe empezar a tomar un medicamento que contiene un antagonista de la vitamina K, continúe tomando Eliquis durante al menos 2 días después de su primera dosis del medicamento que contienen un antagonista de la Vitamina K. Su médico necesitará realizarle análisis de sangre e indicarle cuando dejar de tomar Eliquis.

Si toma más Eliquis del que debe

Informe inmediatamente a su médico si ha tomado una dosis mayor que la dosis recetada de Eliquis. Lleve el envase del medicamento a su médico, aunque no queden comprimidos.

Si toma más Eliquis que la dosis recomendada, puede aumentar el riesgo de sangrado. Si ocurre una hemorragia, pueden ser necesarias una cirugía o transfusiones de sangre.

Si olvidó tomar Eliquis

- Tome la dosis en cuanto se acuerde y
 - tome la siguiente dosis de Eliquis a la hora habitual
 - después, siga tomando el medicamento, como de costumbre

Si tiene dudas sobre qué hacer o si olvidó tomar más de una dosis, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Eliquis

No interrumpa el tratamiento con Eliquis sin hablar primero con su médico, porque el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre puede ser mayor si interrumpe el tratamiento demasiado pronto.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Eliquis puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. El efecto adverso más frecuente de Eliquis es el sangrado, que puede poner en peligro la vida del paciente y requiere atención médica inmediata.

Los siguientes efectos adversos se han notificado cuando se toma Eliquis para prevenir la formación de coágulos sanguíneos en el corazón en pacientes con latido irregular del corazón y al menos un factor de riesgo adicional.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Sangrado que incluye:

- en los ojos
- en el estómago, intestino o sangre oscura/negra en las heces
- sangre en la orina o en las pruebas de laboratorio
- de la nariz
- de las encías
- hematoma e hinchazón

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Sangrado que incluye:

- en el cerebro o la columna espinal
- en la boca o tos con sangre
- en el abdomen, recto o vagina
- sangre brillante/roja en las heces
- sangrado después de una operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración) o lugar de inyección
- Picor
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que puede producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. **Informe a su médico inmediatamente** si sufre cualquiera de estos síntomas.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- sangrado en los pulmones o la garganta
- sangrado dentro del espacio detrás de la cavidad abdominal

Los siguientes efectos adversos se han comunicado cuando se toma Eliquis para tratar o prevenir que los coágulos de sangre vuelvan a producirse en las venas de las piernas y en los vasos sanguíneos de los pulmones.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Sangrado que incluye:

- de la nariz
- de las encías
- sangre en la orina (que mancha la orina de color rosa o rojo)
- hematoma e hinchazón
- del estómago, del intestino o del recto

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Sangrado que incluye:

- en los ojos o hematoma en los ojos
- en la boca o tos con sangre
- sangre oscura/negra en las heces
- en el interior del útero o sangrado vaginal
- pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina
- hematoma e hinchazón de una herida o sitio de inyección
- Picor

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Tendencia anormal al sangrado espontáneo, pérdida de glóbulos rojos debido al sangrado

Sangrado que incluye:

- en el cerebro
- en el abdomen, pulmones o la membrana alrededor del corazón

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Eliquis

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche y en cada blíster, después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Eliquis

- El principio activo es apixaban. Cada comprimido contiene 5 mg de apixaban.
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: **lactosa anhidra (ver sección 2)**, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio (E470b).
 - Recubrimiento pelicular: **lactosa monohidrato (ver sección 2)**, hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), triacetin, óxido de hierro rojo (E172)

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película son ovales, de color rosa , y llevan grabados “894” en una cara, y “5” en la otra.

- Se presentan blísteres dentro de estuches que contienen 14, 20, 28, 56, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película.
- También están disponibles blísteres unidos que se presentan en envases clínicos que contienen 100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Tarjeta de Información al Paciente: manejo de la información

Dentro del envase de Eliquis, junto al prospecto, encontrará una Tarjeta de Información al Paciente o su médico podrá darle una tarjeta similar.

Esta Tarjeta de Información al Paciente incluye información útil para usted y avisará a otros médicos de que está en tratamiento con Eliquis. **Debe mantener esta tarjeta consigo en todo momento.**

1. Tome la tarjeta
2. Separe el lenguaje que necesite (esto se facilita a través de los extremos perforados)
3. Complete las siguientes secciones o pídale a su médico que las complete:
 - Nombre:
 - Fecha de nacimiento:
 - Indicación:
 - Dosis:mg dos veces al día
 - Nombre del médico:
 - Número de teléfono del médico:
4. Pliegue la tarjeta y llévela consigo en todo momento

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)

Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : + 356 21 22 01 74

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS POR LOS QUE SE RECOMIENDA LA
MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE
COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPs) para apixaban, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Durante el periodo de notificación del informe periódico de seguridad, el titular de la autorización de comercialización recibió algunos comentarios a través del canal de Información Médica con respecto a la redacción de las recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Considerando la importancia de dosificación en esta subpoblación vulnerable y para prevenir errores de dosificación, el PRAC considera que se deberían clarificar las recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal en la sección 4.2. de la Ficha Técnica. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, se clarifica que para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), tratamiento de embolismo pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y del EP no es necesario un ajuste de dosis; para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, se necesita una reducción de dosis que se describe en la información del producto. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-29 ml/min), se clarifica que para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes deben recibir la dosis menor de apixaban de 2,5 mg dos veces al día; y no se han realizado cambios en las recomendaciones para las otras indicaciones donde apixaban se debe utilizar con precaución.

Por tanto, en vista de los datos presentados en el IPS revisado, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto estaban justificados.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para apixaban, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento que contiene el principio activo apixaban no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la Autorización de Comercialización.