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 apixabán.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de 2,5 mg contiene 51 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 (de 6 mm de diámetro), con 893 grabado en una cara y 2½ en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

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 ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática (≥ 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).

Población pediátrica

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla en adultos
La dosis recomendada de apixabán 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 adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV)
La dosis recomendada de apixabán es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral.

Reducción de dosis
La dosis recomendada de apixabán es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica ≥ 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 en adultos
La dosis recomendada de apixabán 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 apixabán 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 apixabán 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: Recomendaciones posológicas

	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).

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos
El tratamiento con apixabán para pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad se debe iniciar después de al menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral inicial (ver sección 5.1).

El tratamiento con apixabán en pacientes pediátricos se basa en una pauta posológica por niveles de peso corporal. La dosis recomendada de apixabán en pacientes pediátricos con un peso ≥ 35 kg se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Recomendación posológica para el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos con un peso ≥ 35 kg (tras el tratamiento anticoagulante parenteral inicial)

	Días 1-7		Día 8 y posteriores	
Peso corporal (kg)	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
≥ 35	10 mg dos veces al día	20 mg	5 mg dos veces al día	10 mg

Para pacientes pediátricos con un peso < 35 kg, consulte la ficha técnica de Eliquis granulado en cápsulas para abrir y Eliquis granulado recubierto en sobres.

Según las guías de tratamiento del TEV en la población pediátrica, 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 en adultos y pacientes pediátricos
Si se omite una dosis de la mañana, se debe tomar inmediatamente en cuanto se tenga consciencia de ello; se puede tomar junto con la dosis de la noche. Si se omite una dosis de la noche, solo se puede tomar durante esa misma noche; el paciente no debe tomar dos dosis a la mañana siguiente. Al día siguiente, el paciente debe continuar con la toma de la dosis regular dos veces al día según lo recomendado.

Cambio de tratamiento
El cambio de tratamiento de anticoagulantes parenterales a apixabán (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.

No se dispone de datos para pacientes pediátricos.

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

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

Insuficiencia renal

Pacientes adultos
En pacientes adultos 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 (ver el subencabezado anterior relativo a Reducción de dosis). 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 adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver las secciones 4.4 y 5.2):

- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixabán se debe utilizar con precaución;

- para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes deben recibir una dosis menor de apixabán, 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 apixabán no está recomendado (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica
Según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos (ver sección 5.2), no se requiere ajuste de la dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve o moderada. El tratamiento con apixabán no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

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

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

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

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

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

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

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

La administración pediátrica de apixabán se basa en una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal (ver sección 4.2).

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

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

Pacientes sometidos a cardioversión
El tratamiento con apixabán se puede iniciar o continuar en pacientes adultos con FANV que requieran cardioversión.

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

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

Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de apixabán, debe administrarse una dosis de carga de 10 mg, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de carga de 5 mg, seguida de dosis de 2,5 mg dos veces al día, si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis (ver las secciones anteriores *Reducción de dosis* e *Insuficiencia Renal*). La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión (ver sección 5.1).

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

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

Población Pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eliquis en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad en otras indicaciones diferentes al tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y en la prevención del TEV recurrente. No se dispone de datos en neonatos ni para otras indicaciones (ver también sección 5.1). Por tanto, no se recomienda el uso de Eliquis en neonatos y en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad para indicaciones distintas al tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eliquis en niños y adolescentes menores de 18 años de edad para la indicación de prevención de tromboembolismos. Los datos actualmente disponibles sobre la prevención de tromboembolismos están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración en adultos y pacientes pediátricos

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 etexilato, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2), cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular (ver las secciones 4.4 y 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 apixabán 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 apixabán en el caso de una hemorragia grave (ver las secciones 4.8 y 4.9).

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

Está disponible para adultos un agente reversor específico (andexanet alfa) que inhibe el efecto farmacodinámico de apixabán. No obstante, no se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (consultar la ficha técnica de andexanet alfa). También puede considerarse la transfusión de plasma congelado fresco, la administración de concentrados de complejo protrombínico (CCPs) o factor VIIa recombinante. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CCP de 4-factores para revertir el sangrado en pacientes pediátricos y adultos que han recibido apixabán.

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 apixabán con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.5).

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

Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante de apixabán con 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 con apixabán.

En un estudio clínico en pacientes adultos con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixabán, 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 estudio clínico, hubo un uso limitado (2,1 %) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios (ver sección 5.1).

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

En un estudio clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente sin fibrilación auricular, caracterizados por múltiples comorbilidades cardiacas y no cardiacas, 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 para apixabán (5,13 % al año) en comparación con el placebo (2,04 % al año).

En el estudio CV185325 no se notificaron eventos de sangrado clínicamente importantes en los 12 pacientes pediátricos tratados de forma concomitante con apixabán y ≤ 165 mg de AAS diarios.

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 apixabán (ver sección 4.5).

Pacientes con prótesis valvulares cardiacas

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

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con válvulas cardiacas protésicas, por tanto, no se recomienda su uso.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

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

Cirugía y procedimientos invasivos

Apixabán 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.

Apixabán 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.

Apixabán 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).

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

Interrupción temporal

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo apixabán, 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 apixabán 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 apixabán. 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 tromboprofilaxis.

No hay experiencia clínica sobre el uso de apixabán 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 apixabán y la retirada del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes de la retirada del

catéter. La siguiente dosis de apixabán 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 apixabán en presencia de bloqueo neuroaxial.

No hay datos disponibles sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuroaxial en pacientes pediátricos durante el tratamiento con apixabán. En tales casos, debe interrumpirse el tratamiento con apixabán y considerar un anticoagulante parenteral de acción corta.

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

Apixabán 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 apixabán en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo

Los pacientes con cáncer activo pueden tener un riesgo elevado tanto de tromboembolismo venoso como de eventos de sangrado. Cuando se considere utilizar apixabán para el tratamiento de la TVP o EP en pacientes con cáncer, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los beneficios frente a los riesgos (ver también sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Pacientes adultos
Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixabán 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, apixabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), y pacientes con creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixabán, 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 apixabán no está recomendado (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes pediátricos
No se ha estudiado a los pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave por lo que no deben recibir apixabán (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

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

También, la administración conjunta de apixabán con AAS se debe realizar con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado.

Peso corporal

En adultos, un bajo peso corporal (< 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

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

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GPT/GOT > 2 x LSN) o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, apixabán debe utilizarse con precaución en esta población (ver sección 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con apixabán, se debe medir la función hepática.

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

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

No se recomienda el uso de apixabán 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 apixabán (ver sección 4.5) o aumentarla aun más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixabán (por ejemplo insuficiencia renal grave).

No se dispone de datos clínicos de pacientes pediátricos que hayan recibido tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp (ver sección 4.5).

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

La administración concomitante de apixabán 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 ~50 % en la exposición a apixabán. En un estudio clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixabán junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixabán.

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, apixabán se debe usar con precaución;

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

No se dispone de datos clínicos de pacientes pediátricos que hayan recibido tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp (ver sección 4.5).

Cirugía de fractura de cadera

No se ha estudiado apixabán en estudios 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 apixabán 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 apixabán. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad (ver sección 5.1).

Información acerca de los excipientes

Eliquis contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixabán 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 apixabán y aumentó 1,6 veces la C_{max} media de apixabán.

No se recomienda el uso de apixabán 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 amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina, verapamilo) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixabán en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la P-gp. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces el AUC medio de apixabán 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 apixabán, respectivamente. Claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó 1,6 veces y 1,3 veces el AUC medio y la C_{max} de apixabán, respectivamente.

Inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixabán 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 apixabán 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 apixabán. 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, apixabán 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 apixabán 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, ISRS/IRSN y AINEs

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

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con apixabán (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 apixabán 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 apixabán. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixabán solo.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el AUC medio y la C_{max} de apixabán 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixabán. 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 apixabán y naproxeno.

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

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

En el estudio CV185325 no se notificaron eventos de sangrado clínicamente importantes en los 12 pacientes pediátricos tratados de forma concomitante con apixabán y ≤ 165 mg de AAS diarios.

Otros tratamientos concomitantes

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

Efecto de apixabán sobre otros medicamentos

Los ensayos *in vitro* de apixabán no mostraron ningún efecto inhibidor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 > 45 μM) y mostraron un bajo efecto inhibidor sobre la actividad del CYP2C19 (IC50 > 20 μM) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixabán no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 μM. Por lo

tanto, no es de esperar que apixabán altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixabán no es un inhibidor significativo de la P-gp.

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

Digoxina
La administración concomitante de apixabán (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, apixabán no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp.

Naproxeno
La administración concomitante de dosis únicas de apixabán (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 apixabán (10 mg) y atenolol (100 mg), un beta-bloqueante común, no alteró la famacocinética de atenolol.

Carbón activado

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

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacción en pacientes pediátricos.

Los datos de interacciones mencionados anteriormente se obtuvieron en adultos y se deben tener en cuenta las advertencias de la sección 4.4 para la población pediátrica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de apixabán en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de apixabán durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixabán se excreta en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo en lactantes.

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixabán tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En los ensayos con animales a los que se les administró apixabán 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

En adultos, la seguridad de apixabán 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 3 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 apixabán dos veces al día presentaron reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con apixabán fue de un 10 % en los estudios de apixabán frente a enoxaparina.

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

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

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 3 se presentan las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 y < 1/100); raras (≥ 1/10 000 y < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) en adultos para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV y en pacientes pediátricos de 28 días hasta < 18 años de edad para el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente.

Las frecuencias de reacciones adversas notificadas en la Tabla 3 para pacientes pediátricos proceden del estudio CV185325, en el que los pacientes recibieron apixabán para el tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente.

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	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) en pacientes adultos	Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico				
Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes[‡]
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*	Frecuentes
Angioedema	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso				
Hemorragia cerebral[†]	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares				
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluida hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Hemorragia del tracto respiratorio	Frecuencia no conocida	Raras	Raras	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	**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) en pacientes adultos**	**Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad**
Trastornos gastrointestinales				
Nauseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Hemorragia hemorroidal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Hemorragia de boca	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Frecuencia no conocida	Raras	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares				
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Gamma glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Eritema multiforme	Frecuencia no conocida	Muy raras	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	**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) en pacientes adultos**	**Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad**
Nefropatía relacionada con anticoagulantes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes§
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Sangrado en el sitio quirúrgico	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias				
Sangre oculta en heces positiva	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluido hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de incisión (incluido hematoma en el lugar de incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia traumática	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida

***** No hubo notificaciones de prurito generalizado en el ensayo CV185057 (prevención a largo plazo del TEV).
† El término "Hermorragia cerebral" engloba todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (por ejemplo, ictus hemorrágico o hemorragia del putamen, hemorragia cerebelar, o hemorragias intraventriculares o subdurales).
‡ Incluye reacción anafiláctica, hipersensibilidad a fármaco e hipersensibilidad.
§ Incluye sangrado menstrual intenso, hemorragia intermenstrual y hemorragia vaginal.

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

Población pediátrica

La seguridad de apixabán se ha investigado en un estudio clínico fase I y en tres estudios clínicos fase II/III que incluían 970 pacientes. De estos pacientes, 568 pacientes recibieron una o más dosis de apixabán durante una exposición total media de 1, 24, 331 y 80 días, respectivamente (ver sección 5.1). Los pacientes recibieron dosis ajustadas al peso de una formulación de apixabán adecuada a la edad.

En general, el perfil de seguridad de apixabán en pacientes pediátricos de 28 días hasta < 18 años de edad fue similar al de los adultos y normalmente coherentes entre los diferentes grupos pediátricos de edad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes pediátricos fueron epistaxis y hemorragia vaginal anormal (ver el perfil y las frecuencias de las reacciones adversas por indicación en la Tabla 3).

Se notificaron con más frecuencia epistaxis (muy frecuente), hemorragia vaginal anormal (muy frecuente), hipersensibilidad y anafilaxia (frecuente), prurito (frecuente), hipotensión (frecuente), hematoquecia (frecuente), aspartato aminotransferasa elevada (frecuente), alopecia (frecuente) y hemorragia post-procedimiento (frecuente) en pacientes pediátricos que en adultos tratados con apixabán, pero en la misma categoría de frecuencia que los pacientes pediátricos del grupo de tratamiento de referencia; la única excepción fue la hemorragia vaginal anormal, que se notificó como frecuente en el grupo de tratamiento de referencia. En todos los casos, salvo en uno, se notificaron elevaciones de las transaminasas hepáticas en los pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia concomitante para una neoplasia maligna subyacente.

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

Una sobredosis de apixabán 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, transfusión de plasma fresco congelado o administración de un agente reversor para los inhibidores del factor Xa) (ver sección 4.4).

En los estudios clínicos controlados, tras administrar apixabán por vía oral a individuos adultos 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 adultos sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixabán redujo la AUC media de apixabán en un 50 % y 27 % respectivamente, y no tuvo impacto en la C_{max}. La semivida de eliminación de apixabán disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixabán 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 apixabán. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixabán.

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

Para situaciones en las que se necesite revertir la anticoagulación debido a una situación amenazante para la vida o a sangrado incontrolado, está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa (andexanet alfa) para adultos (ver sección 4.4). También puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CCPs) o factor VIIa recombinante. Al final de la infusión fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de apixabán, 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 CCP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CCP de 4-factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido apixabán. Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixabán. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

No se ha establecido ningún agente reversor específico (andexanet alfa) que inhiba el efecto farmacodinámico de apixabán en la población pediátrica (consultar la ficha técnica de andexanet alfa). También puede considerarse la transfusión de plasma congelado fresco o la administración de CCPs o factor VIIa recombinante.

Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrado mayor.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Apixabán es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixabán inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protrombinasa. Apixabán no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, apixabán previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Los ensayos preclínicos de apixabán 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 apixabán reflejan el mecanismo de acción (inhibición del Factor Xa). Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixabán prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). En adultos, 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 apixabán. En el ensayo de generación de trombina, apixabán reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.

Apixabán también ha demostrado la actividad anti-Factor Xa (AAX) 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 estudios clínicos en adultos 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 apixabán, alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que las concentraciones plasmáticas máximas de apixabán. La relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-Factor Xa de apixabán es aproximadamente lineal en un amplio rango de dosis de apixabán. Los resultados de los estudios pediátricos con apixabán indican que la relación lineal entre la concentración de apixabán y la

actividad anti-Factor Xa (AAX) es coherente con la relación documentada previamente en adultos. Esto respalda el mecanismo de acción documentado de apixabán como inhibidor selectivo del FXa.

La Tabla 4 a continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación para adultos. En pacientes que toman apixabán 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 apixabán 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 apixabán 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 4: Exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario

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

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

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

Población pediátrica

En los estudios pediátricos con apixabán se utilizó el ensayo de apixabán STA® Liquid Anti-Xa. Los resultados de estos estudios indican que la relación lineal entre la concentración de apixabán y la actividad anti-Factor Xa (AAX) es coherente con la relación documentada previamente en adultos. Esto respalda el mecanismo de acción documentado de apixabán como inhibidor selectivo del FXa.

En todos los niveles de peso corporal de 9 a ≥ 35 kg del estudio CV185155, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 27,1 (22,2) ng/ml y 71,9 (17,3) ng/ml, lo que se corresponde con una media geométrica (%CV) de C_{minss} y C_{maxss} de 30,3 (22) ng/ml y 80,8 (16,8) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 2,5 mg dos veces al día.

En todos los niveles de peso corporal de 6 a ≥ 35 kg del estudio CV185362, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 67,1 (30,2) ng/ml y 213 (41,7) ng/ml, lo que se corresponde con una media geométrica (%CV) de C_{minss} y C_{maxss} de 71,3 (61,3) ng/ml y 230 (39,5) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 5 mg dos veces al día.

En todos los niveles de peso corporal de 6 a ≥ 35 kg del estudio CV185325, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 47,1 (57,2) ng/ml y 146 (40,2) ng/ml, lo que se corresponde con una media geométrica (%CV) de C_{minss} y C_{maxss} de 50 (54,5) ng/ml y 144 (36,9) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 5 mg dos veces al día.

La exposición y la actividad anti-Factor Xa en estado estacionario previstas para los estudios pediátricos sugieren que la fluctuación máximo a mínimo en estado estacionario en las concentraciones de apixabán y los niveles de AAX fueron de aproximadamente 3 veces (mín., máx.: 2,65-3,22) en la población general.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla
El programa clínico de apixabán 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 pivotales que compararon 2,5 mg de apixabán 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 apixabán) mayores de 75 años, 1.004 pacientes (499 en el grupo de apixabán) de peso corporal bajo (≤ 60 kg), 1.495 pacientes (743 en el grupo de apixabán) con el IMC ≥ 33 kg/m^2, y 415 pacientes (203 en el grupo de apixabán) con insuficiencia renal moderada.

El estudio ADVANCE-3 incluyó a 5.407 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera y el estudio ADVANCE-2 incluyó a 3.057 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla. Los sujetos recibieron bien 2,5 mg de apixabán 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 apixabán 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 apixabán como enoxaparina fueron administrados durante un periodo de 32 a 38 días en el estudio ADVANCE-3 y durante un periodo de 10 a 14 días en el estudio 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.

Apixabán 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 5).

Tabla 5: Resultados de eficacia de los ensayos pivotales de fase III

Estudio	**ADVANCE-3 (cadera)**			**ADVANCE-2 (rodilla)**		
Tratamiento de estudio Dosis Duración del tratamiento	Apixabán 2,5 mg po dos veces al día 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 35 ± 3 d	valor-p	Apixabán 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/ sujetos 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/ sujetos 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 NMCR, y de todos los sangrados mostraron tasas similares para los pacientes tratados con 2,5 mg de apixabán en comparación con pacientes tratados con 40 mg de enoxaparina (ver Tabla 6). Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado en el sitio quirúrgico.

Tabla 6: Resultados de sangrado de los ensayos pivotales de fase III*

	ADVANCE-3		**ADVANCE-2**	
	Apixabán 2,5 mg po dos veces al día 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 35 ± 3 d	Apixabán 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 apixabán (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 apixabán 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 estudio de cirugía de reemplazo de rodilla durante el periodo de tratamiento previsto, se diagnosticaron 4 casos de embolismo pulmonar (EP) en el grupo de apixabán frente a ningún caso en el grupo 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 adultos (ARISTOTLE: apixabán frente a warfarina, AVERROES: apixabán frente a AAS) incluyendo 11 927 aleatorizados a apixabán. El programa se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixabán 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 adultos a un tratamiento doble-ciego con 5 mg de apixabán 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 principio activo de estudio durante una media de 20 meses. La edad media fue de 69,1 años, el índice $CHADS_2$ medio fue 2,1 y el 18,9 % de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio.

En el estudio, apixabán consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable primaria de prevención del ictus (hemorrágico o isquémico) y de la embolia sistémica (ver Tabla 7) en comparación con warfarina.

Tabla 7: Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE

	Apixabán 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 %.

Apixabán 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 apixabán 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 8). Cuanto mejor es el control

en la monitorización del INR, disminuyen los beneficios observados para apixabán en comparación con warfarina en lo relativo a muerte por cualquier causa.

Tabla 8: Variables secundarias en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE

	Apixabán 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 apixabán y 2,6 % para warfarina.

Los resultados de eficacia para los subgrupos pre-especificados, incluyendo el índice $CHADS_2$, 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 apixabán y 0,86 %/año con warfarina.

Los resultados de sangrado mayor para los grupos pre-especificados, incluyendo el índice $CHADS_2$, 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 adultos considerados por los investigadores como intolerantes a los antagonistas de vitamina K (AVK), fueron aleatorizados al tratamiento con 5 mg de apixabán 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 principio activo de estudio durante una media de 14 meses. La edad media fue de 69,9 años, el índice $CHADS_2$ medio fue 2,0 y el 13,6 % de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio.

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

En el estudio, apixabán 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 9) en comparación con AAS.

Tabla 9: Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio AVERROES

	Apixabán 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 apixabán y AAS (ver Tabla 10).

Tabla 10: Eventos de sangrado en pacientes con fibrilación auricular en el estudio AVERROES

	Apixabán 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

Pacientes con FANV y SCA y/o sometidos a una ICP
AUGUSTUS, un ensayo abierto, aleatorizado, controlado, de diseño factorial 2 por 2, incluyó 4 614 pacientes adultos con FANV que tenían SCA (43 %) y/o se sometieron a una ICP (56 %). Todos los pacientes recibieron terapia de base con un inhibidor de P2Y12 (clopidogrel: 90,3 %) prescrito según el tratamiento de referencia local.

Los pacientes fueron aleatorizados hasta 14 días después del SCA y/o ICP a apixabán 5 mg dos veces al día (2,5 mg dos veces al día si se cumplieron dos o más de los criterios de reducción de dosis; el

4,2 % recibió una dosis más baja) o antagonistas de la vitamina K o bien AAS (81 mg una vez al día) o placebo. La edad media fue de 69,9 años, el 94 % de los pacientes aleatorizados tenían una puntuación CHA_2DS_2-VASc > 2 y el 47 % tenían una puntuación HAS-BLED > 3. Para los pacientes aleatorizados a antagonistas de la vitamina K, la proporción de tiempo en el rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue del 56 %, con un 32 % de tiempo por debajo del TTR y un 12 % por encima del TTR.

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

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

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

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

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

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

Pacientes sometidos a cardioversión

El estudio EMANATE, abierto, multicéntrico, aleatorizó a 1 500 pacientes adultos sin tratamiento anticoagulante previo o en tratamiento de menos de 48 horas, con FANV programada para cardioversión. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a apixabán o a heparina y/o AVK, para la prevención de acontecimientos cardiovasculares. Se realizó cardioversión eléctrica o farmacológica después de 5 dosis de apixabán 5 mg dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados (ver sección 4.2)) o al menos dos horas después de una dosis de carga de 10 mg (o una dosis de carga de 5 mg en los pacientes seleccionados (ver sección 4.2)) si se requería cardioversión temprana. En el grupo de apixabán, 342 pacientes recibieron una dosis de carga (331 pacientes recibieron la dosis de 10 mg y 11 pacientes recibieron la dosis de 5 mg).

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

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

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

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP
El programa clínico para adultos (AMPLIFY: apixabán frente a enoxaparina/warfarina, AMPLIFY-EXT: apixabán frente a placebo) se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixabán 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 adultos fueron aleatorizados a un tratamiento con apixabán 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de 5 mg de apixabán 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 ≥ 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. Apixabán 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 apixabán vs enoxaparina/warfarina fue de 0,79 (95 % IC; 0,39; 1,61).

En el estudio, apixabán 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 11).

Tabla 11: Resultados de eficacia del estudio AMPLIFY

	Apixabán 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 apixabán 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 primaria de seguridad fue el sangrado mayor. En el estudio, apixabán fue estadísticamente superior a enoxaparina/warfarina en la variable primaria de seguridad [Riesgo relativo 0,31, 95 % de intervalo de confianza (0,17; 0,55), valor-p < 0,0001] (ver Tabla 12).

Tabla 12: Resultados de sangrado en el estudio AMPLIFY

	Apixabán 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 apixabán cuando se compara con el grupo de enoxaparina/warfarina. Se produjo sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado en 6 (0,2 %) pacientes tratados con apixabán y 17 (0,6 %) pacientes tratados con enoxaparina/warfarina.

Estudio AMPLIFY-EXT
En el estudio AMPLIFY-EXT un total de 2 482 pacientes adultos fueron aleatorizados al tratamiento con 2,5 mg de apixabán dos veces al día por vía oral, apixabán 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 apixabán 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 13).

Tabla 13: Resultados de eficacia del estudio AMPLIFY-EXT

	Apixabán	**Apixabán**	**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)		

	Apixabán	Apixabán	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**
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 (p. 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 apixabán 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 apixabán 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 apixabán 2,5 mg dos veces al día y placebo (ver Tabla 14).

Tabla 14: Resultados de sangrado en el estudio AMPLIFY-EXT

	Apixabán	Apixabán	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 apixabán dos veces al día, no hubo en los pacientes tratados con la dosis de 2,5 mg de apixabán dos veces al día y en 1 (0,1 %) paciente tratado con placebo.

Población pediátrica

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta < 18 años de edad

El estudio CV185325 era un estudio multicéntrico, aleatorizado, con control activo y abierto de apixabán para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos. En este estudio descriptivo de eficacia

y seguridad se incluyó a 217 pacientes pediátricos que requerían tratamiento anticoagulante para el TEV y prevención del TEV recurrente; se incluyeron 137 pacientes en el grupo de edad 1 (de 12 a < 18 años), 44 pacientes en el grupo de edad 2 (de 2 a < 12 años), 32 pacientes en el grupo de edad 3 (de 28 días a < 2 años) y 4 pacientes en el grupo de edad 4 (del nacimiento a < 28 días). El TEV índice se confirmó mediante estudios por imagen y fue adjudicado por un comité independiente. Antes de la aleatorización, los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante de referencia durante un máximo de 14 días (duración media (DE) del tratamiento anticoagulante de referencia antes del inicio del tratamiento con el medicamento del estudio fue de 4,8 (2,5) días y el 92,3 % de los pacientes comenzaron en ≤ 7 días). Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 2:1 a una formulación de apixabán adecuada a la edad (dosis ajustadas por peso equivalentes a una dosis de carga de 10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día en adultos) o el tratamiento de referencia. Para los pacientes de 2 hasta < 18 años de edad, el tratamiento de referencia consistía en heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparinas no fraccionadas (HNF) o antagonistas de la vitamina K (AVK). Para los pacientes de 28 días a < 2 años de edad, el tratamiento de referencia se limitará a las heparinas (HNF o HBPM). La fase principal del tratamiento tenía una duración de 42 a 84 días para los pacientes de < 2 años, y de 84 días para los pacientes de > 2 años. Los pacientes de 28 días hasta < 18 años que fueron aleatorizados para recibir apixabán tenían la opción de continuar el tratamiento con apixabán durante 6 a 12 semanas más en la fase de extensión.

La variable primaria de eficacia era la variable compuesta de todos los eventos de TEV recurrente sintomático o asintomático confirmados por imagen y adjudicados y muerte relacionada con TEV. No hubo ninguna muerte relacionada con TEV en el grupo de tratamiento. Un total de 4 pacientes (2,8 %) del grupo de apixabán y 2 pacientes (2,8 %) del grupo de tratamiento de referencia sufrieron al menos 1 evento de TEV recurrente sintomático o asintomático adjudicado.

La mediana de la duración de la exposición en 143 pacientes tratados en el grupo de apixabán fue de 84,0 días. En 67 pacientes (46,9 %) se superaron los 84 días de exposición. La variable primaria de seguridad compuesta de sangrado mayor y NMCR se observó en 2 pacientes (1,4 %) que recibieron apixabán frente a 1 paciente (1,4 %) que recibió el tratamiento de referencia, con un RR de 0,99 (95 % IC: 0,1; 10,8). En todos los casos, se trataba de un sangrado NMCR. Se notificó sangrado menor en 51 pacientes (35,7 %) en el grupo de apixabán y en 21 pacientes (29,6 %) en el grupo de tratamiento de referencia, con un RR de 1,19 (95 % IC: 0,8; 1,8).

El sangrado mayor se definió como un sangrado que cumpliera uno o más de los siguientes criterios: (i) sangrado fatal; (ii) sangrado clínicamente manifiesto asociado a un descenso de la Hgb de al menos 20 g/l (2 g/dl) en un periodo de 24 horas; (iii) sangrado retroperitoneal, pulmonar, intracraneal o que afecte de cualquier otro modo al sistema nervioso central; y (iv) sangrado que requiera intervención quirúrgica en un quirófano (incluyendo radiología intervencionista).

El sangrado NMCR se definió como un sangrado que cumpliera uno de los siguientes criterios, o los dos: (i) sangrado manifiesto para el que se administre algún hemoderivado y que no se pueda atribuir directamente a la afección subyacente del sujeto; y (ii) sangrado que requiera una intervención médica o quirúrgica para recuperar la hemostasia en un entorno distinto a un quirófano.

El sangrado menor se definió como cualquier sangrado manifiesto o evidencia macroscópica de sangrado que no cumpliera los criterios de sangrado mayor ni de sangrado no mayor clínicamente relevante, descritos anteriormente. El sangrado menstrual se clasificó como acontecimiento de sangrado menor en lugar de sangrado no mayor clínicamente relevante.

En 53 pacientes que entraron en la fase de extensión y recibieron tratamiento con apixabán no se notificó ningún evento de TEV recurrente sintomático o asintomático ni mortalidad relacionada con TEV. Ningún paciente de la fase de extensión experimentó eventos de sangrado mayor o NMCR adjudicados. Ocho pacientes (8/53; 15,1 %) de la fase de extensión experimentaron eventos de sangrado menor.

Hubo 3 muertes en el grupo de apixabán y 1 muerte en el grupo de tratamiento de referencia; todas ellas fueron evaluadas por el investigador como no relacionadas con el tratamiento. Ninguna de estas

muertes se debió a un evento de TEV o de sangrado según la adjudicación realizada por el comité independiente de adjudicación de eventos.

La base de datos de seguridad para apixabán en pacientes pediátricos se basa en el estudio CV185325 para el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente, complementada con el estudio PREVAPIX-ALL y el estudio SAXOPHONE de profilaxis primaria del TEV, así como el estudio CV185118 de dosis única. Incluye a 970 pacientes pediátricos, 568 de los cuales recibieron apixabán.

No existe indicación pediátrica autorizada para la profilaxis primaria del TEV.

Prevención de TEV en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda o linfoma linfoblástico (LLA, LL)
En el estudio PREVAPIX-ALL, un total de 512 pacientes de ≥ 1 hasta < 18 años de edad diagnosticados recientemente con LLA o LL, tratados con quimioterapia de inducción consistente en asparaginasa administrada a través de un dispositivo de acceso venoso central permanente, fueron aleatorizados 1:1 a tromboprofilaxis abierta con apixabán o tratamiento de referencia (sin anticoagulación sistémica). Apixabán se administró de acuerdo con una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal, con el fin de producir exposiciones comparables a las observadas en adultos que recibieron 2,5 mg dos veces al día (ver Tabla 15). Apixabán se administró como comprimido de 2,5 mg, comprimido de 0,5 mg o como solución oral de 0,4 mg/ml. La mediana de la duración de la exposición en el grupo de apixabán fue de 25 días.

Tabla 15: Pauta posológica de apixabán en el estudio PREVAPIX-ALL

Rango de peso	Pauta de tratamiento
De 6 a < 10,5 kg	0,5 mg dos veces al día
De 10,5 a < 18 kg	1 mg dos veces al día
De 18 a < 25 kg	1,5 mg dos veces al día
De 25 a < 35 kg	2 mg dos veces al día
≥ 35 kg	2,5 mg dos veces al día

La variable primaria de eficacia estuvo compuesta por trombosis venosa profunda sintomática y asintomática no fatal, embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral y muerte relacionada con tromboembolismo venoso. La incidencia de la variable primaria de eficacia fue de 31 (12,1 %) en el grupo de apixabán frente a 45 (17,6 %) en el grupo de tratamiento de referencia. La reducción del riesgo relativo no fue significativa.

Las variables de seguridad se determinaron según los criterios de la ISTH. La variable primaria de seguridad, el sangrado mayor, se produjo en el 0,8 % de los pacientes de cada grupo de tratamiento. El sangrado NMCR se produjo en 11 pacientes (4,3 %) en el grupo de apixabán y en 3 pacientes (1,2 %) en el grupo de tratamiento de referencia. El evento de sangrado NMCR más común que contribuyó a la diferencia entre tratamientos fue la epistaxis de intensidad leve a moderada. Se produjeron eventos de sangrado menor en 37 pacientes del grupo de apixabán (14,5 %) y en 20 pacientes (7,8 %) del grupo de tratamiento de referencia.

Prevención de tromboembolismo (TE) en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita o adquirida
SAXOPHONE fue un estudio comparativo multicéntrico, abierto y aleatorizado 2:1 de pacientes de 28 días hasta < 18 años de edad con cardiopatía congénita o adquirida que necesitan anticoagulación. Los pacientes recibieron apixabán o tratamiento de referencia en tromboprofilaxis con un antagonista de la vitamina K o heparina de bajo peso molecular. Apixabán se administró de acuerdo con una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal, con el fin de producir exposiciones comparables a las observadas en adultos que recibieron una dosis de 5 mg dos veces al día (ver Tabla 16). Apixabán se administró como comprimido de 5 mg, comprimido de 0,5 mg o como solución oral de 0,4 mg/ml. La media de la duración de la exposición en el grupo de apixabán fue de 331 días.

Tabla 16: Pauta posológica de apixabán en el estudio SAXOPHONE

Rango de peso	Pauta de tratamiento
De 6 a < 9 kg	1 mg dos veces al día
De 9 a < 12 kg	1,5 mg dos veces al día
De 12 a < 18 kg	2 mg dos veces al día
De 18 a < 25 kg	3 mg dos veces al día
De 25 a < 35 kg	4 mg dos veces al día
≥ 35 kg	5 mg dos veces al día

La variable primaria de seguridad, compuesta por sangrado mayor y NMCR adjudicado y definido por la ISTH, se produjo en 1 (0,8 %) de los 126 pacientes del grupo de apixabán y en 3 (4,8 %) de los 62 pacientes del grupo de tratamiento de referencia. Las variables secundarias de seguridad de los eventos de sangrado mayor, NMCR y todos los eventos de sangrado fueron similares en los dos grupos de tratamiento. La variable secundaria de seguridad de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos, intolerabilidad o sangrado se notificó en 7 (5,6 %) sujetos del grupo de apixabán y en 1 (1,6 %) sujeto del grupo de tratamiento de referencia. Ningún paciente experimentó tromboembolismo en los dos grupos de tratamiento. No hubo muertes en ninguno de los grupos de tratamiento.

Este estudio fue diseñado prospectivamente para describir la eficacia y seguridad debido a la baja incidencia esperada de eventos de TE y sangrado en esta población. Debido a la baja incidencia observada de TE en este estudio, no se pudo establecer una valoración definitiva de riesgo-beneficio.

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de ensayos para el tratamiento del tromboembolismo venoso con Eliquis en uno o más subgrupos de la población pediátrica (ver sección 4.2 Información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En adultos, la biodisponibilidad absoluta de apixabán es aproximadamente del 50 % para dosis de hasta 10 mg. Apixabán 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 apixabán a dosis de 10 mg. Apixabán puede tomarse con o sin alimentos.

Apixabán 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, apixabán presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida. Los parámetros de exposición de apixabán exhiben una variabilidad de baja a moderada que se refleja en una variabilidad intra e intersujeto de ~20 % CV y ~30 % CV, respectivamente.

Después de la administración oral de 10 mg de apixabán 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 apixabán como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la C_{max} y el AUC fueron el 21 % y 16 % inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.

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

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

Población pediátrica

Apixabán se absorbe rápidamente y alcanza la concentración máxima (C_{max}) aproximadamente 2 horas después de la administración de una única dosis.

Distribución

En adultos, la unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 87 %. El volumen de distribución (Vss) es de aproximadamente 21 litros.

No se dispone de datos específicos de la población pediátrica sobre la unión de apixabán a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

Apixabán tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis de apixabán administrada a adultos se recuperó aproximadamente el 25 % como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. En adultos, la excreción renal de apixabán suponía aproximadamente el 27 % del aclaramiento total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y preclínicos, respectivamente.

En adultos, apixabán tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida de aproximadamente 12 horas.

En pacientes pediátricos, apixabán tiene un aclaramiento total aparente de alrededor de 3,0 l/h.

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

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}.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no causó ningún impacto sobre la concentración máxima de apixabán. Se observó un aumento de la exposición de apixabán 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 apixabán (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 apixabán.

En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de apixabán 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 apixabán inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodialisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixabán, disminuyó en un 14 % el AUC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un aclaramiento de apixabán de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixabán.

En pacientes pediátricos de ≥ 2 años de edad, la insuficiencia renal grave se define como una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 30 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal (SC). En el estudio CV185325, en pacientes de menos de 2 años de edad, los umbrales que definen la insuficiencia renal grave por sexo y edad postnatal se resumen en la Tabla 17 a continuación; cada uno corresponde a una TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2 de SC para pacientes de ≥ 2 años de edad.

Tabla 17: Umbrales de elegibilidad para la TFGe para el estudio CV185325

Edad postnatal (sexo)	**Rango de referencia de la TFG (ml/min/1,73 m^2)**	**Umbral de elegibilidad para la TFGe***
1 semana (varones y mujeres)	41 ± 15	≥ 8
2-8 semanas (varones y mujeres)	66 ± 25	≥ 12
> 8 semanas a < 2 años (varones y mujeres)	96 ± 22	≥ 22
2-12 años (varones y mujeres)	133 ± 27	≥ 30
13-17 años (varones)	140 ± 30	≥ 30
13-17 años (mujeres)	126 ± 22	≥ 30

* Umbral de elegibilidad para la participación en el estudio CV185325, en el que la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) se calculó según la ecuación de Schwartz actualizada (Schwartz, GJ *et al*., CJASN 2009). Este umbral por protocolo correspondía a la TFGe por debajo de la cual un paciente prospectivo se consideraba que tenía una "función renal inadecuada" que impedía su participación en el estudio CV185325. Cada umbral se definió como una TFGe < 30 % de 1 desviación estándar (DE) por debajo del rango de referencia de la TFG para la edad y el sexo. Los valores del umbral para pacientes < 2 años de edad corresponde a una TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2, la definición convencional de insuficiencia renal grave en pacientes > 2 años de edad.

Los pacientes pediátricos con tasas de filtración glomerular ≤ 55 ml/min/1,73 m^2 no participaron en el estudio CV185325, aunque sí que fueron aptos aquellos que tenían niveles leves o moderados de insuficiencia renal (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m^2 de SC). Según los datos en adultos y los datos limitados en todos los pacientes pediátricos tratados con apixabán, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve o moderada. El tratamiento con apixabán no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

En un estudio 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 apixabán 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.

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Sexo

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

No se han estudiado las diferencias relacionadas con el sexo en las propiedades farmacocinéticas en pacientes pediátricos.

Origen étnico y raza

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

No se han estudiado las diferencias relacionadas con el origen étnico y la raza en las propiedades farmacocinéticas en pacientes pediátricos.

Peso corporal

Comparado con la exposición a apixabán 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.

La administración de apixabán a pacientes pediátricos se basa en una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

En adultos, se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) entre la concentración plasmática de apixabán y diversas variables PD (actividad anti-Factor Xa [AAX], 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 apixabán y la actividad anti-Factor Xa es a través de un modelo lineal. La relación PK/PD observada en pacientes que recibieron apixabán fue coherente con la relación establecida en individuos sanos.

De forma similar, los resultados de la evaluación PK/PD pediátrica de apixabán indican una relación lineal entre la concentración de apixabán y AAX. Esto concuerda con la relación en adultos documentada previamente.

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 embriofetal, 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 apixabán 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.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

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

Cubierta pelicular

Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina
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, 56, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película.
Blísteres unidosis perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 60 x 1 ó 100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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
EU/1/11/691/020

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: lunes, 11 de enero de 2021

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 https://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 mg de apixabán.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 103 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 (10 mm x 5 mm), ovalados, con 894 grabado en una cara y 5 en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

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 ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática (≥ 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).

Población pediátrica

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV)
La dosis recomendada de apixabán es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral.

Reducción de dosis
La dosis recomendada de apixabán es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica ≥ 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 en adultos

La dosis recomendada de apixabán 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 apixabán 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 apixabán 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: Recomendaciones posológicas

	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).

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

El tratamiento con apixabán para pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad se debe iniciar después de al menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral inicial (ver sección 5.1).

El tratamiento con apixabán en pacientes pediátricos se basa en una pauta posológica por niveles de peso corporal. La dosis recomendada de apixabán en pacientes pediátricos con un peso ≥ 35 kg se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Recomendación posológica para el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos con un peso ≥ 35 kg (tras el tratamiento anticoagulante parenteral inicial)

	Días 1-7		Día 8 y posteriores	
Peso corporal (kg)	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
≥ 35	10 mg dos veces al día	20 mg	5 mg dos veces al día	10 mg

Para pacientes pediátricos con un peso < 35 kg, consultar la ficha técnica de Eliquis granulado en cápsulas para abrir y Eliquis granulado recubierto en sobres.

Según las guías de tratamiento del TEV en la población pediátrica, 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 en adultos y pacientes pediátricos

Si se omite una dosis de la mañana, se debe tomar inmediatamente en cuanto se tenga consciencia de ello; se puede tomar junto con la dosis de la noche. Si se omite una dosis de la noche, solo se puede

tomar durante esa misma noche; el paciente no debe tomar dos dosis a la mañana siguiente. Al día siguiente, el paciente debe continuar con la toma de la dosis regular dos veces al día según lo recomendado.

Cambio de tratamiento
El cambio de tratamiento de anticoagulantes parenterales a apixabán (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.

No se dispone de datos para pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada
Tratamiento/Prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

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

Insuficiencia renal

Pacientes adultos

En pacientes adultos 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 (ver el subencabezado anterior relativo a Reducción de dosis). 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 adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver las secciones 4.4 y 5.2):

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

Población pediátrica
Según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos (ver sección 5.2), no se requiere ajuste de la dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve o moderada. El tratamiento con apixabán no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

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

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

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

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

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Peso corporal
Tratamiento/Prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis en adultos (ver las secciones 4.4 y 5.2).
FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver *Reducción de dosis* al inicio de la sección 4.2).

La administración pediátrica de apixabán se basa en una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal (ver sección 4.2).

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

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

Pacientes sometidos a cardioversión
El tratamiento con apixabán se puede iniciar o continuar en pacientes adultos con FANV que requieran cardioversión.

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

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

Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de apixabán, debe administrarse una dosis de carga de 10 mg, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de carga de 5 mg, seguida de dosis de 2,5 mg dos veces al día, si

el paciente cumple los criterios de reducción de dosis (ver las secciones anteriores *Reducción de dosis* e *Insuficiencia Renal*). La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión (ver sección 5.1).

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

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

Población Pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eliquis en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad en otras indicaciones diferentes al tratamiento del TEV y en la prevención del TEV recurrente. No se dispone de datos en neonatos ni para otras indicaciones (ver también sección 5.1). Por tanto, no se recomienda el uso de Eliquis en neonatos y en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad para indicaciones distintas al tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eliquis en niños y adolescentes menores de 18 años de edad para la indicación de prevención de tromboembolismos. Los datos actualmente disponibles sobre la prevención de tromboembolismos están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración en adultos y pacientes pediátricos

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 etexilato, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante

(ver sección 4.2), cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular (ver las secciones 4.4 y 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 apixabán 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 apixabán en el caso de una hemorragia grave (ver las secciones 4.8 y 4.9).

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

Está disponible para adultos un agente reversor específico (andexanet alfa) que inhibe el efecto farmacodinámico de apixabán. No obstante, no se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (consultar la ficha técnica de andexanet alfa). También puede considerarse la transfusión de plasma congelado fresco, la administración de concentrados de complejo protrombínico (CCPs) o factor VIIa recombinante. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CCP de 4-factores para revertir el sangrado en pacientes pediátricos y adultos que han recibido apixabán.

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 apixabán con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.5).

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

Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante de apixabán con 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 estudio clínico en pacientes adultos con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixabán, 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 estudio clínico, hubo un uso limitado (2,1 %) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios (ver sección 5.1).

Un estudio clínico incluyó pacientes con fibrilación auricular que tenían SCA y/o se hubieran sometido a una ICP y un periodo de tratamiento planificado con un inhibidor de P2Y12, con o sin AAS, y anticoagulantes orales (ya sea apixabán o un antagonista de la vitamina K) durante 6 meses. El uso concomitante de AAS incrementó el riesgo de sangrado mayor según clasificación ISTH

(International Society on Thrombosis and Haemostasis) o sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR) en pacientes tratados con apixabán del 16,4 % por año al 33,1 % por año (ver sección 5.1).

En un estudio clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente sin fibrilación auricular, caracterizados por múltiples comorbilidades cardiacas y no cardiacas, 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 para apixabán (5,13 % al año) en comparación con el placebo (2,04 % al año).

En el estudio CV185325 no se notificaron eventos de sangrado clínicamente importantes en los 12 pacientes pediátricos tratados de forma concomitante con apixabán y ≤ 165 mg de AAS diarios.

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 apixabán (ver sección 4.5).

Pacientes con prótesis valvulares cardiacas

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

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con válvulas cardiacas protésicas, por tanto, no se recomienda su uso.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

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

Cirugía y procedimientos invasivos

Apixabán 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.

Apixabán 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.

Apixabán 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).

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

Interrupción temporal

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo apixabán, 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 apixabán 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 apixabán. 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 (p. ej., 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 tromboprofilaxis.

No hay experiencia clínica sobre el uso de apixabán 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 apixabán y la retirada del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes de la retirada del catéter. La siguiente dosis de apixabán 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 apixabán en presencia de bloqueo neuroaxial.

No hay datos disponibles sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuroaxial en pacientes pediátricos durante el tratamiento con apixabán. En tales casos, debe interrumpirse el tratamiento con apixabán y considerar un anticoagulante parenteral de acción corta.

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

Apixabán 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 apixabán en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo

Los pacientes con cáncer activo pueden tener un riesgo elevado tanto de tromboembolismo venoso como de eventos de sangrado. Cuando se considere utilizar apixabán para el tratamiento de la TVP o EP en pacientes con cáncer, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los beneficios frente a los riesgos (ver también sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Pacientes adultos
Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixabán 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, apixabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), y pacientes con creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixabán, 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 apixabán no está recomendado (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes pediátricos
No se ha estudiado a los pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave por lo que no deben recibir apixabán (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias (ver sección 5.2).
También, la administración conjunta de apixabán con AAS se debe realizar con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado.

Peso corporal

En adultos, un bajo peso corporal (≤ 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

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

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GPT/GOT > 2 x LSN) o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, apixabán debe utilizarse con precaución en esta población (ver sección 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con apixabán, se debe medir la función hepática.

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

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

No se recomienda el uso de apixabán 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 apixabán (ver sección 4.5) o aumentarla aun más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixabán (por ejemplo insuficiencia renal grave). No se dispone de datos clínicos de pacientes pediátricos que hayan recibido tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp (ver sección 4.5).

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

La administración concomitante de apixabán 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 ~50 % en la exposición a apixabán. En un estudio clínico en pacientes con fibrilación

auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixabán junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixabán.

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, apixabán se debe usar con precaución;

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

No se dispone de datos clínicos de pacientes pediátricos que hayan recibido tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp (ver sección 4.5).

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 apixabán. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad (ver sección 5.1).

Información acerca de los excipientes

Eliquis contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixabán 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 apixabán y aumentó 1,6 veces la C_{max} media de apixabán.

No se recomienda el uso de apixabán 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 amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina, verapamilo) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixabán en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la P-gp. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces el AUC medio de apixabán 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 apixabán, respectivamente. Claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó 1,6 veces y 1,3 veces el AUC medio y la C_{max} de apixabán, respectivamente.

Inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixabán 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 apixabán 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 apixabán. 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, apixabán 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 apixabán 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, ISRS/IRSN y AINEs

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

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con apixabán (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 apixabán 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 apixabán. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixabán solo.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el AUC medio y la C_{max} de apixabán 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixabán. 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 apixabán y naproxeno.

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

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

En el estudio CV185325 no se notificaron eventos de sangrado clínicamente importantes en los 12 pacientes pediátricos tratados de forma concomitante con apixabán y ≤ 165 mg de AAS diarios.

Otros tratamientos concomitantes

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

Efecto de apixabán sobre otros medicamentos

Los ensayos *in vitro* de apixabán no mostraron ningún efecto inhibidor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 > 45 μM) y mostraron un bajo efecto inhibidor sobre la actividad del CYP2C19 (IC50 > 20 μM) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixabán no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 μM. Por lo tanto, no es de esperar que apixabán altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixabán no es un inhibidor significativo de la P-gp.

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

Digoxina
La administración concomitante de apixabán (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, apixabán no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp.

Naproxeno
La administración concomitante de dosis únicas de apixabán (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 apixabán (10 mg) y atenolol (100 mg), un beta-bloqueante común, no alteró la famacocinética de atenolol.

Carbón activado

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

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacción en pacientes pediátricos. Los datos de interacciones mencionados anteriormente se obtuvieron en adultos y se deben tener en cuenta las advertencias de la sección 4.4 para la población pediátrica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de apixabán en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de apixabán durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixabán se excreta en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo en lactantes.

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixabán tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En los ensayos con animales a los que se les administró apixabán 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

En adultos, la seguridad de apixabán 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 3 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 apixabán fue del 24,3 % en el estudio de apixabán frente a warfarina y de un 9,6 % en el estudio de apixabán frente a ácido acetilsalicílico. En el estudio de apixabán frente a warfarina, la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado GI superior, sangrado GI inferior, y sangrado rectal) con apixabán fue de 0,76 %/año. La incidencia de sangrado intraocular mayor ISTH con apixabán fue 0,18 %/año.

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

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 3 se presentan las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 y < 1/100); raras (≥ 1/10 000 y < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) en adultos para FANV y la prevención del TEV o el tratamiento del TEV y en pacientes pediátricos de 28 días hasta < 18 años de edad para el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente.

Las frecuencias de reacciones adversas notificadas en la Tabla 3 para pacientes pediátricos proceden del estudio CV185325, en el que los pacientes recibieron apixabán para el tratamiento de TEV y prevención del TEV recurrente.

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	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) en pacientes adultos	Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes[‡]
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes*	Frecuentes
Angioedema	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia cerebral[†]	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares			
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluida hipotensión durante la intervención)	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Hemoptisis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Hemorragia del tracto respiratorio	Raras	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales			
Nauseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Hemorragia de boca	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	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) en pacientes adultos	Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad.
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Raras	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares			
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Gamma glutamil transferasa elevada	Frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Eritema multiforme	Muy raras	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Hemorragia muscular	Raras	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios			
Hematuria	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Nefropatía relacionada con anticoagulantes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes[§]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Sangrado en el sitio quirúrgico	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	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) en pacientes adultos	Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad.
Exploraciones complementarias			
Sangre oculta en heces positiva	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluido hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de incisión (incluido hematoma en el lugar de incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia traumática	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida

* No hubo notificaciones de prurito generalizado en el ensayo CV185057 (prevención a largo plazo del TEV).
† El término "Hermorragia cerebral" engloba todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (por ejemplo, ictus hemorrágico o hemorragia del putamen, hemorragia cerebelar, o hemorragias intraventriculares o subdurales).
‡ Incluye reacción anafiláctica, hipersensibilidad a fármaco e hipersensibilidad.
§ Incluye sangrado menstrual intenso, hemorragia intermenstrual y hemorragia vaginal.

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

Población pediátrica

La seguridad de apixabán se ha investigado en un estudio clínico fase I y en tres estudios clínicos fase II/III que incluían 970 pacientes. De estos pacientes, 568 pacientes recibieron una o más dosis de apixabán durante una exposición total media de 1, 24, 331 y 80 días, respectivamente (ver sección 5.1). Los pacientes recibieron dosis ajustadas al peso de una formulación de apixabán adecuada a la edad.

En general, el perfil de seguridad de apixabán en pacientes pediátricos de 28 días hasta < 18 años de edad fue similar al de los adultos y normalmente coherentes entre los diferentes grupos pediátricos de edad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes pediátricos fueron epistaxis y hemorragia vaginal anormal (ver el perfil y las frecuencias de las reacciones adversas por indicación en la Tabla 3).

Se notificaron con más frecuencia epistaxis (muy frecuente), hemorragia vaginal anormal (muy frecuente), hipersensibilidad y anafilaxia (frecuente), prurito (frecuente), hipotensión (frecuente), hematoquecia (frecuente), aspartato aminotransferasa elevada (frecuente), alopecia (frecuente) y hemorragia post-procedimiento (frecuente) en pacientes pediátricos que en adultos tratados con apixabán, pero en la misma categoría de frecuencia que los pacientes pediátricos del grupo de tratamiento de referencia; la única excepción fue la hemorragia vaginal anormal, que se notificó como frecuente en el grupo de tratamiento de referencia. En todos los casos, salvo en uno, se notificaron elevaciones de las transaminasas hepáticas en los pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia concomitante para una neoplasia maligna subyacente.

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

Una sobredosis de apixabán 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, transfusión de plasma fresco congelado o administración de un agente reversor para los inhibidores del factor Xa) (ver sección 4.4).

En los estudios clínicos controlados, tras administrar apixabán por vía oral a individuos adultos 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 adultos sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixabán redujo la AUC media de apixabán en un 50 % y 27 % respectivamente, y no tuvo impacto en la C_{max}. La semivida de eliminación de apixabán disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixabán 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 apixabán. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixabán.

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

Para situaciones en las que se necesite revertir la anticoagulación debido a una situación amenazante para la vida o a sangrado incontrolado, está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa (andexanet alfa) para adultos (ver sección 4.4). También puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CCPs) o factor VIIa recombinante. Al final de la infusión fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de apixabán, 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 CCP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CCP de 4-factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido apixabán. Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixabán. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

No se ha establecido ningún agente reversor específico (andexanet alfa) que inhiba el efecto farmacodinámico de apixabán en la población pediátrica (consultar la ficha técnica de andexanet alfa). También puede considerarse la transfusión de plasma congelado fresco o la administración de concentrados de complejo protrombínico (CCPs) o factor VIIa recombinante.

Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrado mayor.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Apixabán es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixabán inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protrombinasa. Apixabán no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, apixabán previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Los ensayos preclínicos de apixabán 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 apixabán reflejan el mecanismo de acción (inhibición del Factor Xa). Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixabán prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). En adultos, 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 apixabán. En el ensayo de generación de trombina, apixabán reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.

Apixabán también ha demostrado la actividad anti-Factor Xa (AAX) 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 estudios clínicos en adultos 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 apixabán, alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que las concentraciones plasmáticas máximas de apixabán. La relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-Factor Xa de apixabán es aproximadamente lineal en un amplio rango de dosis de apixabán. Los resultados de los estudios pediátricos con apixabán indican que la relación lineal entre la concentración de apixabán y la actividad anti-Factor Xa (AAX) es coherente con la relación documentada previamente en adultos. Esto respalda el mecanismo de acción documentado de apixabán como inhibidor selectivo del FXa.

La Tabla 4 a continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación para adultos. En pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman apixabán 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 apixabán 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 4: Exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario

	Apix. C_{max} (ng/ml)	**Apix. C_{min} (ng/ml)**	**Actividad anti-Factor Xa max de Apìx. (UI/ml)**	**Actividad anti-Factor Xa min de Apìx. (UI/ml)**
	Mediana [percentil 5/95]			
Prevención del ictus y de la embolia sistémica: FANV				
2,5 mg dos veces al día*	123 [69, 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dos veces al día	171 [91, 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP				
2,5 mg dos veces al día	67 [30, 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dos veces al día	132 [59, 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dos veces al día	251 [111, 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

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

Población pediátrica

En los estudios pediátricos con apixabán se utilizó el ensayo de apixabán STA® Liquid Anti-Xa. Los resultados de estos estudios indican que la relación lineal entre la concentración de apixabán y la actividad anti-Factor Xa (AAX) es coherente con la relación documentada previamente en adultos. Esto respalda el mecanismo de acción documentado de apixabán como inhibidor selectivo del FXa.

En todos los niveles de peso corporal de 9 a ≥ 35 kg del estudio CV185155, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 27,1 (22,2) ng/ml y 71,9 (17,3) ng/ml, lo que se corresponde con una media geométrica (%CV) de C_{minss} y C_{maxss} de 30,3 (22) ng/ml y 80,8 (16,8) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 2,5 mg dos veces al día.

En todos los niveles de peso corporal de 6 a ≥ 35 kg del estudio CV185362, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 67,1 (30,2) ng/ml y 213 (41,7) ng/ml, lo que se corresponde con una media geométrica (%CV) de C_{minss} y C_{maxss} de 71,3 (61,3) ng/ml y 230 (39,5) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 5 mg dos veces al día.

En todos los niveles de peso corporal de 6 a ≥ 35 kg del estudio CV185325, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 47,1 (57,2) ng/ml y 146 (40,2) ng/ml, lo que se corresponde con una media geométrica (%CV) de C_{minss} y C_{maxss} de 50 (54,5) ng/ml y 144 (36,9) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 5 mg dos veces al día.

La exposición y la actividad anti-Factor Xa en estado estacionario previstas para los estudios pediátricos sugieren que la fluctuación máximo a mínimo en estado estacionario en las

concentraciones de apixabán y los niveles de AAX fueron de aproximadamente 3 veces (mín., máx.: 2,65-3,22) en la población general.

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 adultos (ARISTOTLE: apixabán frente a warfarina, AVERROES: apixabán frente a AAS) incluyendo 11 927 aleatorizados a apixabán. El programa se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixabán 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)

Eestudio ARISTOTLE
En el estudio ARISTOTLE se aleatorizaron un total de 18 201 pacientes adultos a un tratamiento doble-ciego con 5 mg de apixabán 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 principio activo de estudio durante una media de 20 meses. La edad media fue de 69,1 años, el índice $CHADS_2$ medio fue 2,1; y el 18,9 % de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio.

En el estudio, apixabán consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable primaria de prevención del ictus (hemorrágico o isquémico) y de la embolia sistémica (ver Tabla 5) en comparación con warfarina.

Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE

	Apixabán 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 %.

Apixabán 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 apixabán 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 6). Cuanto mejor es el control en la monitorización del INR, disminuyen los beneficios observados para apixabán en comparación con warfarina en lo relativo a muerte por cualquier causa.

Tabla 6: Variables secundarias en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE

	Apixabán 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 apixabán y 2,6 % para warfarina.

Los resultados de eficacia para los subgrupos pre-especificados, incluyendo el índice $CHADS_2$, 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 apixabán y 0,86 %/año con warfarina.

Los resultados de sangrado mayor para los grupos pre-especificados, incluyendo el índice $CHADS_2$, 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 adultos considerados por los investigadores como intolerantes a los antagonistas de vitamina K (AVK), fueron aleatorizados al tratamiento con 5 mg de apixabán 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 principio activo de estudio durante una media de 14 meses. La edad media fue de 69,9 años, el índice $CHADS_2$ medio fue 2,0 y el 13,6 % de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio.

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

En el estudio, apixabán 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 7) en comparación con AAS.

Tabla 7: Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio AVERROES

	Apixabán 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 apixabán y AAS (ver Tabla 8).

Tabla 8: Eventos de sangrado en pacientes con fibrilación auricular en el estudio AVERROES

	Apixabán 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

Pacientes con FANV y SCA y/o sometidos a una ICP
AUGUSTUS, un ensayo abierto, aleatorizado, controlado, de diseño factorial 2 por 2, incluyó 4 614 pacientes adultos con FANV que tenían SCA (43 %) y/o se sometieron a una ICP (56 %). Todos los pacientes recibieron terapia de base con un inhibidor de P2Y12 (clopidogrel: 90,3 %) prescrito según el tratamiento de referencia local.

Los pacientes fueron aleatorizados hasta 14 días después del SCA y/o ICP a apixabán 5 mg dos veces al día (2,5 mg dos veces al día si se cumplieron dos o más de los criterios de reducción de dosis; el 4,2% recibió una dosis más baja) o antagonistas de la vitamina K o bien AAS (81 mg una vez al día) o placebo. La edad media fue de 69,9 años, el 94 % de los pacientes aleatorizados tenían una puntuación CHA_2DS_2-VASc > 2 y el 47 % tenían una puntuación HAS-BLED > 3. Para los pacientes aleatorizados a antagonistas de la vitamina K, la proporción de tiempo en el rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue del 56 %, con un 32 % de tiempo por debajo del TTR y un 12 % por encima del TTR.

El objetivo principal del estudio AUGUSTUS fue evaluar la seguridad, con una variable primaria de sangrado mayor según clasificación ISTH o sangrado NMCR. En la comparación apixabán versus antagonistas de la vitamina K, la variable primaria de seguridad del sangrado ISTH mayor o sangrado NMCR en el mes 6 se produjo en 241 (10,5 %) y 332 (14,7 %) pacientes en el grupo de apixabán y en el grupo de antagonistas de la vitamina K respectivamente (HR = 0,69, IC del 95 %: 0,58; 0,82; de los 2 lados p < 0,0001 para no inferioridad y p < 0,0001 para superioridad). Para los antagonistas de la vitamina K, los análisis adicionales utilizando subgrupos por TTR mostraron que la tasa más alta de sangrado se asoció con el cuartil más bajo del TTR. La tasa de sangrado fue similar entre apixabán y el cuartil más alto del TTR.
En la comparación AAS versus placebo, la variable primaria de seguridad del sangrado ISTH mayor o sangrado NMCR en el mes 6 se produjo en 367 (16,1 %) y 204 (9,0 %) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo respectivamente (HR = 1,88, IC 95 %: 1,58; 2,23; p de dos lados < 0,0001).

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

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

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

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

Pacientes sometidos a cardioversión
El estudio EMANATE, abierto, multicéntrico, aleatorizó a 1 500 pacientes adultos sin tratamiento anticoagulante previo o en tratamiento de menos de 48 horas, con FANV programada para cardioversión. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a apixabán o a heparina y/o AVK, para la prevención de acontecimientos cardiovasculares. Se realizó cardioversión eléctrica o farmacológica después de 5 dosis de apixabán 5 mg dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados (ver sección 4.2)) o al menos dos horas después de una dosis de carga de 10 mg (o una dosis de carga de 5 mg en los pacientes seleccionados (ver sección 4.2)) si se requería cardioversión temprana. En el grupo de apixabán, 342 pacientes recibieron una dosis de carga (331 pacientes recibieron la dosis de 10 mg y 11 pacientes recibieron la dosis de 5 mg).

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

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

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

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP
El programa clínico para adultos (AMPLIFY: apixabán frente a enoxaparina/warfarina, AMPLIFY-EXT: apixabán frente a placebo) se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixabán 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 adultos fueron aleatorizados a un tratamiento con apixabán 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de 5 mg de apixabán 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 ≥ 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. Apixabán 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 apixabán vs enoxaparina/warfarina fue de 0,79 (95 % IC; 0,39; 1,61).

En el estudio, apixabán 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 9).

Tabla 9: Resultados de eficacia del estudio AMPLIFY

	Apixabán 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 apixabán 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 primaria de seguridad fue el sangrado mayor. En el estudio, apixabán fue estadísticamente superior a enoxaparina/warfarina en la variable primaria de seguridad [Riesgo relativo 0,31, 95 % de intervalo de confianza (0,17; 0,55), valor-p < 0,0001] (ver Tabla 10).

Tabla 10: Resultados de sangrado en el estudio AMPLIFY

	Apixabán 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 apixabán cuando se compara con el grupo de enoxaparina/warfarina. Se produjo sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado en 6 (0,2 %) pacientes tratados con apixabán y 17 (0,6 %) pacientes tratados con enoxaparina/warfarina.

Estudio AMPLIFY-EXT

En el estudio AMPLIFY-EXT un total de 2 482 pacientes adultos fueron aleatorizados al tratamiento con 2,5 mg de apixabán dos veces al día por vía oral, apixabán 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 apixabán 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 11).

Tabla 11: Resultados de eficacia del estudio AMPLIFY-EXT

	Apixabán	**Apixabán**	**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)

	Apixabán	Apixabán	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**
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 apixabán 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 apixabán 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 apixabán 2,5 mg dos veces al día y placebo (ver Tabla 12).

Tabla 12: Resultados de sangrado en el estudio AMPLIFY-EXT

	Apixabán	Apixabán	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 apixabán dos veces al día, no hubo en los pacientes tratados con la dosis de 2,5 mg de apixabán dos veces al día y en 1 (0,1 %) paciente tratado con placebo.

Población pediátrica

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad

El estudio CV185325 era un estudio multicéntrico, aleatorizado, con control activo y abierto de apixabán para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos. En este estudio descriptivo de eficacia y seguridad se incluyó a 217 pacientes pediátricos que requerían tratamiento anticoagulante para el TEV y prevención del TEV recurrente; se incluyeron 137 pacientes en el grupo de edad 1 (de 12 a < 18 años), 44 pacientes en el grupo de edad 2 (de 2 a < 12 años), 32 pacientes en el grupo de edad 3 (de 28 días a < 2 años) y 4 pacientes en el grupo de edad 4 (del nacimiento a < 28 días). El TEV índice se confirmó mediante estudios por imagen y fue adjudicado por un comité independiente. Antes de la aleatorización, los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante de referencia durante un máximo de 14 días (duración media (DE) del tratamiento anticoagulante de referencia antes del inicio del tratamiento con el medicamento del estudio fue de 4,8 (2,5) días y el 92,3 % de los pacientes

comenzaron en ≤ 7 días). Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 2:1 a una formulación de apixabán adecuada a la edad (dosis ajustadas por peso equivalentes a una dosis de carga de 10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día en adultos) o el tratamiento de referencia. Para los pacientes de 2 hasta < 18 años de edad, el tratamiento de referencia consistía en heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparinas no fraccionadas (HNF) o antagonistas de la vitamina K (AVK). Para los pacientes de 28 días a < 2 años de edad, el tratamiento de referencia se limitará a las heparinas (HNF o HBPM). La fase principal del tratamiento tenía una duración de 42 a 84 días para los pacientes de < 2 años de edad, y de 84 días para los pacientes de > 2 años de edad. Los pacientes de 28 días hasta < 18 años de edad que fueron aleatorizados para recibir apixabán tenían la opción de continuar el tratamiento con apixabán durante 6 a 12 semanas más en la fase de extensión.

La variable primaria de eficacia era la variable compuesta de todos los eventos de TEV recurrente sintomático o asintomático confirmados por imagen y adjudicados y muerte relacionada con TEV. No hubo ninguna muerte relacionada con TEV en el grupo de tratamiento. Un total de 4 pacientes (2,8 %) del grupo de apixabán y 2 pacientes (2,8 %) del grupo de tratamiento de referencia sufrieron al menos 1 evento de TEV recurrente sintomático o asintomático adjudicado.

La mediana de la duración de la exposición en 143 pacientes tratados en el grupo de apixabán fue de 84,0 días. En 67 de los pacientes (46,9 %) se superaron los 84 días de exposición. La variable primaria de seguridad compuesta de sangrado mayor y NMCR se observó en 2 pacientes (1,4 %) que recibieron apixabán frente a 1 paciente (1,4 %) que recibió el tratamiento de referencia, con un RR de 0,99 (95 % IC: 0,1; 10,8). En todos los casos se trataba de un sangrado NMCR. Se notificó sangrado menor en 51 pacientes (35,7 %) en el grupo de apixabán y en 21 pacientes (29,6 %) en el grupo de tratamiento de referencia, con un RR de 1,19 (95 % IC: 0,8; 1,8).

El sangrado mayor se definió como un sangrado que cumpliera uno o más de los siguientes criterios: (i) sangrado fatal; (ii) sangrado clínicamente manifiesto asociado a un descenso de la Hgb de al menos 20 g/l (2 g/dl) en un periodo de 24 horas; (iii) sangrado retroperitoneal, pulmonar, intracraneal o que afecte de cualquier otro modo al sistema nervioso central; y (iv) sangrado que requiera intervención quirúrgica en un quirófano (incluyendo radiología intervencionista).

El sangrado NMCR se definió como un sangrado que cumpliera uno de los siguientes criterios, o los dos: (i) sangrado manifiesto para el que se administre algún hemoderivado y que no se pueda atribuir directamente a la afección subyacente del sujeto; y (ii) sangrado que requiera una intervención médica o quirúrgica para recuperar la hemostasia en un entorno distinto a un quirófano.

El sangrado menor se definió como cualquier sangrado manifiesto o evidencia macroscópica de sangrado que no cumpliera los criterios de sangrado mayor ni de sangrado no mayor clínicamente relevante, descritos anteriormente. El sangrado menstrual se clasificó como acontecimiento de sangrado menor en lugar de sangrado no mayor clínicamente relevante.

En 53 pacientes que entraron en la fase de extensión y recibieron tratamiento con apixabán no se notificó ningún evento de TEV recurrente sintomático o asintomático ni mortalidad relacionada con TEV. Ningún paciente de la fase de extensión experimentó eventos de sangrado mayor o NMCR adjudicados. Ocho pacientes (8/53; 15,1 %) de la fase de extensión experimentaron eventos de sangrado menor.

Hubo 3 muertes en el grupo de apixabán y 1 muerte en el grupo de tratamiento de referencia; todas ellas fueron evaluadas por el investigador como no relacionadas con el tratamiento. Ninguna de estas muertes se debió a un evento de TEV o de sangrado según la adjudicación realizada por el comité independiente de adjudicación de eventos.

La base de datos de seguridad para apixabán en pacientes pediátricos se basa en el estudio CV185325 para el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente, complementada con el estudio PREVAPIX-ALL y el estudio SAXOPHONE de profilaxis primaria del TEV, así como el estudio CV185118 de dosis única. Incluye a 970 pacientes pediátricos, 568 de los cuales recibieron apixabán.

No existe indicación pediátrica autorizada para la profilaxis primaria del TEV.

Prevención de TEV en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda o linfoma linfoblástico (LLA, LL)
En el estudio PREVAPIX-ALL, un total de 512 pacientes de ≥ 1 hasta < 18 años de edad con LLA o LL de diagnóstico reciente, tratados con quimioterapia de inducción consistente en asparaginasa administrada a través de un dispositivo de acceso venoso central permanente, fueron aleatorizados 1:1 a tromboprofilaxis abierta con apixabán o tratamiento de referencia (sin anticoagulación sistémica). Apixabán se administró de acuerdo con una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal, con el fin de producir exposiciones comparables a las observadas en adultos que recibieron 2,5 mg dos veces al día (ver Tabla 13). Apixabán se administró como comprimido de 2,5 mg, comprimido de 0,5 mg o como solución oral de 0,4 mg/ml. La mediana de la duración de la exposición en el grupo de apixabán fue de 25 días.

Tabla 13: Pauta posológica de apixabán en el estudio PREVAPIX-ALL

Rango de peso	Pauta de tratamiento
De 6 a < 10,5 kg	0,5 mg dos veces al día
De 10,5 a < 18 kg	1 mg dos veces al día
De 18 a < 25 kg	1,5 mg dos veces al día
De 25 a < 35 kg	2 mg dos veces al día
≥ 35 kg	2,5 mg dos veces al día

La variable primaria de eficacia estuvo compuesta por trombosis venosa profunda sintomática y asintomática no fatal, embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral y muerte relacionada con tromboembolismo venoso. La incidencia de la variable primaria de eficacia fue de 31 (12,1 %) en el grupo de apixabán frente a 45 (17,6 %) en el grupo de tratamiento de referencia. La reducción del riesgo relativo no fue significativa.

Las variables de seguridad se determinaron según los criterios de la ISTH. La variable primaria de seguridad, el sangrado mayor, se produjo en el 0,8 % de los pacientes de cada grupo de tratamiento. El sangrado NMCR se produjo en 11 pacientes (4,3 %) en el grupo de apixabán y en 3 pacientes (1,2 %) en el grupo de tratamiento de referencia. El evento de sangrado NMCR más común que contribuyó a la diferencia entre tratamientos fue la epistaxis de intensidad leve a moderada. Se produjeron eventos de sangrado menor en 37 pacientes del grupo de apixabán (14,5 %) y en 20 pacientes (7,8 %) del grupo de tratamiento de referencia.

Prevención de tromboembolismo (TE) en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita o adquirida
SAXOPHONE fue un estudio comparativo multicéntrico, abierto y aleatorizado 2:1 de pacientes de 28 días hasta < 18 años de edad con cardiopatía congénita o adquirida que necesitan anticoagulación. Los pacientes recibieron apixabán o tratamiento de referencia en tromboprofilaxis con un antagonista de la vitamina K o heparina de bajo peso molecular. Apixabán se administró de acuerdo con una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal, con el fin de producir exposiciones comparables a las observadas en adultos que recibieron una dosis de 5 mg dos veces al día (ver Tabla 14). Apixabán se administró como comprimido de 5 mg, comprimido de 0,5 mg o como solución oral de 0,4 mg/ml. La media de la duración de la exposición en el grupo de apixabán fue de 331 días.

Tabla 14: Pauta posológica de apixabán en el estudio SAXOPHONE

Rango de peso	Pauta de tratamiento
De 6 a < 9 kg	1 mg dos veces al día
De 9 a < 12 kg	1,5 mg dos veces al día
De 12 a < 18 kg	2 mg dos veces al día
De 18 a < 25 kg	3 mg dos veces al día
De 25 a < 35 kg	4 mg dos veces al día
≥ 35 kg	5 mg dos veces al día

La variable primaria de seguridad, compuesta por sangrado mayor y NMCR adjudicado y definido por la ISTH, se produjo en 1 (0,8 %) de los 126 pacientes del grupo de apixabán y en 3 (4,8 %) de los 62 pacientes del grupo de tratamiento de referencia. Las variables secundarias de seguridad de los eventos de sangrado mayor, NMCR y todos los eventos de sangrado fueron similares en los dos grupos de tratamiento. La variable secundaria de seguridad de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos, intolerabilidad o sangrado se notificó en 7 (5,6 %) sujetos del grupo de apixabán y en 1 (1,6 %) sujeto del grupo de tratamiento de referencia. Ningún paciente experimentó tromboembolismo en los dos grupos de tratamiento. No hubo muertes en ninguno de los grupos de tratamiento.

Este estudio fue diseñado prospectivamente para describir la eficacia y seguridad debido a la baja incidencia esperada de eventos de TE y sangrado en esta población. Debido a la baja incidencia observada de TE en este estudio, no se pudo establecer una valoración definitiva de riesgo-beneficio.

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de ensayos para el tratamiento del tromboembolismo venoso con Eliquis en uno o más subgrupos de la población pediátrica (ver sección 4.2 Información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En adultos, la biodisponibilidad absoluta de apixabán es aproximadamente del 50 % para dosis de hasta 10 mg. Apixabán 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 apixabán a dosis de 10 mg. Apixabán puede tomarse con o sin alimentos.

Apixabán 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, apixabán presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida. Los parámetros de exposición de apixabán exhiben una variabilidad de baja a moderada que se refleja en una variabilidad intra e intersujeto de ~20 % CV y ~30 % CV, respectivamente.

Después de la administración oral de 10 mg de apixabán 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 apixabán como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la C_{max} y el AUC fueron el 21 % y 16 % inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.

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

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

Población pediátrica

Apixabán se absorbe rápidamente y alcanza la concentración máxima (C_{max}) aproximadamente 2 horas después de la administración de una única dosis.

Distribución

En adultos, la unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 87 %. El volumen de distribución (Vss) es de aproximadamente 21 litros.

No se dispone de datos específicos de la población pediátrica sobre la unión de apixabán a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

Apixabán tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis de apixabán administrada a adultos se recuperó aproximadamente el 25 % como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. En adultos, la excreción renal de apixabán suponía aproximadamente el 27 % del aclaramiento total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y preclínicos, respectivamente.

En adultos, apixabán tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida de aproximadamente 12 horas.

En pacientes pediátricos, apixabán tiene un aclaramiento total aparente de alrededor de 3,0 l/h.

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

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}.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no causó ningún impacto sobre la concentración máxima de apixabán. Se observó un aumento de la exposición de apixabán 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 apixabán (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 apixabán.

En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de apixabán 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 apixabán inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodialisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixabán, disminuyó en un 14 % el AUC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un aclaramiento de apixabán de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixabán.

En pacientes pediátricos de ≥ 2 años de edad, la insuficiencia renal grave se define como una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 30 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal (SC). En el estudio CV185325, en pacientes de menos de 2 años de edad, los umbrales que definen la insuficiencia renal grave por sexo y edad postnatal se resumen en la Tabla 15 a continuación; cada uno corresponde a una TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2 de SC para pacientes de ≥ 2 años.

Tabla 15: Umbrales de elegibilidad para la TFGe para el estudio CV185325

Edad postnatal (sexo)	**Rango de referencia de la TFG (ml/min/1,73 m^2)**	**Umbral de elegibilidad para la TFGe***
1 semana (varones y mujeres)	41 ± 15	≥ 8
2-8 semanas (varones y mujeres)	66 ± 25	≥ 12
> 8 semanas a < 2 años (varones y mujeres)	96 ± 22	≥ 22
2-12 años (varones y mujeres)	133 ± 27	≥ 30
13-17 años (varones)	140 ± 30	≥ 30
13-17 años (mujeres)	126 ± 22	≥ 30

* Umbral de elegibilidad para la participación en el estudio CV185325, en el que la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) se calculó según la ecuación de Schwartz actualizada (Schwartz, GJ *et al*., CJASN 2009). Este umbral por protocolo correspondía a la TFGe por debajo de la cual un paciente prospectivo se consideraba que tenía una "función renal inadecuada" que impedía su participación en el estudio CV185325. Cada umbral se definió como una TFGe < 30 % de 1 desviación estándar (DE) por debajo del rango de referencia de la TFG para la edad y el sexo. Los valores del umbral para pacientes < 2 años de edad corresponde a una TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2, la definición convencional de insuficiencia renal grave en pacientes > 2 años de edad.

Los pacientes pediátricos con tasas de filtración glomerular ≤ 55 ml/min/1,73 m^2 no participaron en el estudio CV185325, aunque sí que fueron aptos aquellos que tenían niveles leves o moderados de insuficiencia renal (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m^2 de SC). Según los datos en adultos y los datos limitados en todos los pacientes pediátricos tratados con apixabán, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve o moderada. El tratamiento con apixabán no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

En un estudio 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 apixabán 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.

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Sexo

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

No se han estudiado las diferencias relacionadas con el sexo en las propiedades farmacocinéticas en pacientes pediátricos.

Origen étnico y raza

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

No se han estudiado las diferencias relacionadas con el origen étnico y la raza en las propiedades farmacocinéticas en pacientes pediátricos.

Peso corporal

Comparado con la exposición a apixabán 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.

La administración de apixabán a pacientes pediátricos se basa en una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

En adultos, se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) entre la concentración plasmática de apixabán y diversas variables PD (actividad anti-Factor Xa [AAX], 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 apixabán y la actividad anti-Factor Xa es a través de un modelo lineal. La relación PK/PD observada en pacientes que recibieron apixabán fue coherente con la relación establecida en individuos sanos.

De forma similar, los resultados de la evaluación PK/PD pediátrica de apixabán indican una relación lineal entre la concentración de apixabán y AAX. Esto concuerda con la relación en adultos documentada previamente.

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 embriofetal, 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 apixabán 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.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

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

Cubierta pelicular

Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina
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 unidosis perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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: lunes, 11 de enero de 2021

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 https://www.ema.europa.eu

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eliquis 0,15 mg granulado en cápsulas para abrir

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 0,15 mg de apixabán.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula de 0,15 mg contiene un máximo de 124 mg de sacarosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado en cápsulas para abrir.
El granulado es de color blanco a blanquecino. Se proporciona en cápsulas duras con un cuerpo transparente y una tapa amarilla opaca que se debe abrir antes de la administración.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos con un peso de 4 kg a < 5kg
El tratamiento con apixabán para pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad se debe iniciar después de al menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral inicial (ver sección 5.1).

La dosis recomendada de apixabán se basa en el peso del paciente, como se muestra en la Tabla 1. La dosis debe ajustarse según el nivel de peso corporal a medida que progresa el tratamiento. Para pacientes con un peso ≥ 35 kg, se puede administrar Eliquis 2,5 mg y 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día, sin exceder la dosis diaria máxima. Consultar las instrucciones de dosificación en la ficha técnica de Eliquis 2,5 mg y 5 mg comprimidos recubiertos con película.

En el caso de pesos que no aparecen en la tabla de dosis, no se pueden proporcionar recomendaciones posológicas.

Tabla 1: Recomendaciones posológicas para el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos, por peso en kg (tras el tratamiento anticoagulante parenteral inicial)

		Días 1-7		Día 8 y posteriores	
Formas farmacéuticas	Peso corporal (kg)	Posología	Dosis máxima diaria	Posología	Dosis máxima diaria
Granulado en cápsulas para abrir 0,15 mg	De 4 a < 5	0,6 mg dos veces al día	1,2 mg	0,3 mg dos veces al día	0,6 mg
Granulado recubierto en sobre 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	De 5 a < 6	1 mg dos veces al día	2 mg	0,5 mg dos veces al día	1 mg
	De 6 a < 9	2 mg dos veces al día	4 mg	1 mg dos veces al día	2 mg
	De 9 a < 12	3 mg dos veces al día	6 mg	1,5 mg dos veces al día	3 mg
	De 12 a < 18	4 mg dos veces al día	8 mg	2 mg dos veces al día	4 mg
	De 18 a < 25	6 mg dos veces al día	12 mg	3 mg dos veces al día	6 mg
	De 25 a < 35	8 mg dos veces al día	16 mg	4 mg dos veces al día	8 mg
Comprimidos recubiertos con película 2,5 mg y 5,0 mg	≥ 35	10 mg dos veces al día	20 mg	5 mg dos veces al día	10 mg

Según las guías de tratamiento del TEV en la población pediátrica, 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 de la mañana, se debe tomar inmediatamente en cuanto se tenga consciencia de ello; se puede tomar junto con la dosis de la noche. Si se omite una dosis de la noche, solo se puede tomar durante esa misma noche; el paciente no debe tomar dos dosis a la mañana siguiente. Al día siguiente, el paciente debe continuar con la toma de la dosis regular dos veces al día según lo recomendado.

Cambio de tratamiento
El cambio de tratamiento de anticoagulantes parenterales a apixabán (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)
No hay datos disponibles para pacientes pediátricos.
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

Pacientes adultos
En pacientes adultos 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 (consultar los detalles en la Ficha Técnica de Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película). 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 adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver las secciones 4.4 y 5.2):

- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixabán se debe utilizar con precaución;

- para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes deben recibir una dosis menor de apixabán, 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 apixabán no está recomendado (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica
Según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos (ver sección 5.2), no se requiere ajuste de la dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve o moderada. El tratamiento con apixabán no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática
No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

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

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

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

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

Peso corporal
La administración pediátrica de apixabán se basa en una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal (ver sección 4.2).

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

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eliquis en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad en otras indicaciones diferentes al tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y en la prevención del TEV recurrente. No se dispone de datos en neonatos ni para otras indicaciones (ver también sección 5.1). Por tanto, no se recomienda el uso de Eliquis en neonatos y en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad para indicaciones distintas al tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eliquis en niños y adolescentes menores de 18 años de edad para la indicación de prevención de tromboembolismos. Los datos actualmente disponibles sobre la prevención de tromboembolismos están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Uso oral
Cada cápsula para abrir es para un solo uso.

La cápsula para abrir NO debe tragarse. La cápsula se debe abrir y todo su contenido se debe dispersar en líquido y administrarse. El granulado de Eliquis debe mezclarse con agua o fórmula para lactantes como se describe en las instrucciones de uso (IFU). La mezcla líquida debe administrarse en el plazo de 2 horas tras su preparación. Alternativamente, en el caso de pacientes que tengan dificultades para tragar, la mezcla líquida se puede administrar a través de una sonda de gastrostomía o nasogástrica.

En las instrucciones de uso se proporcionan instrucciones detalladas para el uso de este medicamento.

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 etexilato, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2), cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular (ver las secciones 4.4 y 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 apixabán 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 apixabán en el caso de una hemorragia grave (ver las secciones 4.8 y 4.9).

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

Está disponible para adultos un agente reversor específico (andexanet alfa) que inhibe el efecto farmacodinámico de apixabán. No obstante, no se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (consultar la ficha técnica de andexanet alfa). También puede considerarse la transfusión de plasma congelado fresco, la administración de concentrados de complejo protrombínico (CCPs) o factor VIIa recombinante. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CCP de 4 factores para revertir el sangrado en pacientes pediátricos y adultos que han recibido apixabán.

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 apixabán con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.5).

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

Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante de apixabán con 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 con apixabán.

En el estudio CV185325 no se notificaron eventos de sangrado clínicamente importantes en los 12 pacientes pediátricos tratados de forma concomitante con apixabán y ≤ 165 mg de AAS diarios.

Pacientes con prótesis valvulares cardiacas

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con válvulas cardiacas protésicas; por tanto, no se recomienda su uso.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

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

Cirugía y procedimientos invasivos

Apixabán 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.

Apixabán 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.

Apixabán 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).

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

Interrupción temporal

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo apixabán, 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 apixabán debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

No hay datos disponibles sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuroaxial en pacientes pediátricos durante el tratamiento con apixabán. En tales casos, debe interrumpirse el tratamiento con apixabán y considerar un anticoagulante parenteral de acción corta.

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 apixabán. 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 tromboprofilaxis.

No hay experiencia clínica sobre el uso de apixabán 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 apixabán y la retirada del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes de la retirada del catéter. La siguiente dosis de apixabán 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 apixabán en presencia de bloqueo neuroaxial.

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

Apixabán 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 apixabán en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo

Los pacientes con cáncer activo pueden tener un riesgo elevado tanto de tromboembolismo venoso como de eventos de sangrado. Cuando se considere utilizar apixabán para el tratamiento de la TVP o EP en pacientes con cáncer, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los beneficios frente a los riesgos (ver también sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Pacientes pediátricos
No se ha estudiado a los pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave por lo que no deben recibir apixabán (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes adultos
Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixabán 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, apixabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), y pacientes con creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixabán, 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 apixabán no está recomendado (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Peso corporal

En adultos, un bajo peso corporal (< 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

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

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

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

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GPT/GOT > 2 x LSN) o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, apixabán debe utilizarse con

precaución en esta población (ver sección 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con apixabán, se debe medir la función hepática.

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

No se dispone de datos clínicos de pacientes pediátricos que hayan recibido tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso de apixabán 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 apixabán (ver sección 4.5) o aumentarla aun más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixabán (por ejemplo, insuficiencia renal grave).

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

La administración concomitante de apixabán 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 ~50 % en la exposición a apixabán. En un estudio clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixabán junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixabán.

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 el tratamiento de la TVP, no se debe utilizar apixabán, ya que la eficacia se puede ver comprometida.

No se dispone de datos clínicos de pacientes pediátricos que hayan recibido tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp (ver sección 4.5).

Cirugía de fractura de cadera

No se ha estudiado apixabán en estudios 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 apixabán 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 apixabán. 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 sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción en pacientes pediátricos. Los datos de interacciones mencionados a continuación se obtuvieron en adultos y se deben tener en cuenta las advertencias de la sección 4.4 para la población pediátrica.

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixabán 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 apixabán y aumentó 1,6 veces la C_{max} media de apixabán.

No se recomienda el uso de apixabán 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 amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina, verapamilo) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixabán en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la P-gp. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces el AUC medio de apixabán 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 apixabán, respectivamente. Claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó 1,6 veces y 1,3 veces el AUC medio y la C_{max} de apixabán, respectivamente.

Inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixabán 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 apixabán 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 apixabán. 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, apixabán 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 apixabán 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, ISRS/IRSN y AINEs

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

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con apixabán (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 apixabán 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 apixabán. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixabán solo.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el AUC medio y la C_{max} de apixabán 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixabán. 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 apixabán y naproxeno.

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

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

En el estudio CV185325 no se notificaron eventos de sangrado clínicamente importantes en los 12 pacientes pediátricos tratados de forma concomitante con apixabán y ≤ 165 mg de AAS diarios.

Otros tratamientos concomitantes

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

Efecto de apixabán sobre otros medicamentos

Los ensayos *in vitro* de apixabán no mostraron ningún efecto inhibidor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 >45 μM) y mostraron un bajo efecto inhibidor sobre la actividad del CYP2C19 (IC50 >20 μM) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixabán no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 μM. Por lo tanto, no es de esperar que apixabán altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixabán no es un inhibidor significativo de la P-gp.

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

Digoxina
La administración concomitante de apixabán (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, apixabán no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp.

Naproxeno
La administración concomitante de dosis únicas de apixabán (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 apixabán (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 apixabán (ver sección 4.9).

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacción en pacientes pediátricos. Los datos de interacciones mencionados anteriormente se obtuvieron en adultos y se deben tener en cuenta las advertencias de la sección 4.4 para la población pediátrica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de apixabán en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de apixabán durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixabán se excreta en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo en lactantes.

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixabán tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En los ensayos con animales a los que se les administró apixabán 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

Población adulta
Apixabán 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 apixabán dos veces al día presentaron reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas

relacionadas con sangrados con apixabán fue de un 10 % en los estudios de apixabán frente a enoxaparina.

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

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

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 y < 1/100); raras (≥ 1/10 000 y < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) en adultos para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV y en pacientes pediátricos de 28 días hasta < 18 años de edad para el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente.

Las frecuencias de reacciones adversas notificadas en la Tabla 2 para pacientes pediátricos proceden del estudio CV185325, en el que los pacientes recibieron apixabán para el tratamiento de TEV y prevención del TEV recurrente.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	**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) en pacientes adultos**	**Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico				
Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes‡
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*	Frecuentes
Angioedema	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso				
Hemorragia cerebral†	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	**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) en pacientes adultos**	**Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad**
Trastornos vasculares				
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluida hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Hemorragia del tracto respiratorio	Frecuencia no conocida	Raras	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Hemorragia hemorroidal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Hemorragia de boca	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Frecuencia no conocida	Raras	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares				
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Gamma glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	**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) en pacientes adultos**	**Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Eritema multiforme	Frecuencia no conocida	Muy raras	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Nefropatía relacionada con anticoagulantes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes[§]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Sangrado en el sitio quirúrgico	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias				
Sangre oculta en heces positiva	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	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) en pacientes adultos	Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluido hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de incisión (incluido hematoma en el lugar de incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia traumática	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida

***** No hubo notificaciones de prurito generalizado en el ensayo CV185057 (prevención a largo plazo del TEV).
† El término "Hermorragia cerebral" engloba todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (por ejemplo, ictus hemorrágico o hemorragia del putamen, hemorragia cerebelar, o hemorragias intraventriculares o subdurales).
‡ Esto incluye reacción anafiláctica, hipersensibilidad a fármaco e hipersensibilidad.
§ Incluye sangrado menstrual intenso, hemorragia intermenstrual y hemorragia vaginal.

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

Población pediátrica
La seguridad de apixabán se ha investigado en un estudio clínico fase I y en tres estudios clínicos fase II/III que incluían 970 pacientes. De estos, 568 pacientes recibieron una o más dosis de apixabán durante una exposición total media de 1, 24, 331 y 80 días, respectivamente (ver sección 5.1). Los pacientes recibieron dosis ajustadas al peso de una formulación de apixabán adecuada a la edad.

En general, el perfil de seguridad de apixabán en pacientes pediátricos de 28 días hasta < 18 años de edad fue similar al de los adultos y normalmente coherentes entre los diferentes grupos pediátricos de edad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes pediátricos fueron epistaxis y hemorragia vaginal anormal (ver el perfil y las frecuencias de las reacciones adversas por indicación en la Tabla 2).

Se notificaron con más frecuencia epistaxis (muy frecuente), hemorragia vaginal anormal (muy frecuente), hipersensibilidad y anafilaxia (frecuente), prurito (frecuente), hipotensión (frecuente), hematoquecia (frecuente), aspartato aminotransferasa elevada (frecuente), alopecia (frecuente) y hemorragia post-procedimiento (frecuente) en pacientes pediátricos que en adultos tratados con

apixabán, pero en la misma categoría de frecuencia que los pacientes pediátricos del grupo de tratamiento de referencia; la única excepción fue la hemorragia vaginal anormal, que se notificó como frecuente en el grupo de tratamiento de referencia. En todos los casos, salvo en uno, se notificaron elevaciones de las transaminasas hepáticas en los pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia concomitante para una neoplasia maligna subyacente.

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

Una sobredosis de apixabán 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, transfusión de plasma fresco congelado o administración de un agente reversor para los inhibidores del factor Xa) (ver sección 4.4).

En los estudios clínicos controlados, tras administrar apixabán por vía oral a individuos adultos 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 adultos sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixabán redujo la AUC media de apixabán en un 50 % y 27 % respectivamente, y no tuvo impacto en la C_{max}. La semivida de eliminación de apixabán disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixabán 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 apixabán. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixabán.

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

Para situaciones en las que se necesite revertir la anticoagulación debido a una situación amenazante para la vida o a sangrado incontrolado, está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa (andexanet alfa) para adultos (ver sección 4.4). También puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CCPs) o factor VIIa recombinante. Al final de la infusión fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de apixabán, 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 CCP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CCP de 4-factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido apixabán. Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixabán. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

No se ha establecido ningún agente reversor específico (andexanet alfa) que inhiba el efecto farmacodinámico de apixabán en la población pediátrica (consultar la ficha técnica de andexanet alfa). También puede considerarse la transfusión de plasma congelado fresco o la administración de concentrados de complejo protrombínico (CCPs) o factor VIIa recombinante.

Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrado mayor.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Apixabán es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixabán inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protrombinasa. Apixabán no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, apixabán previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Los ensayos preclínicos de apixabán 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 apixabán reflejan el mecanismo de acción (inhibición del Factor Xa). Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixabán prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). En adultos, 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 apixabán. En el ensayo de generación de trombina, apixabán reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.

Apixabán también ha demostrado la actividad anti-Factor Xa (AAX) de forma evidente por la disminución de la actividad enzimática del Factor Xa en múltiples kits comerciales AAX, aunque los resultados difieren entre los kits. Los resultados de los estudios pediátricos con apixabán indican que la relación lineal entre la concentración de apixabán y AAX es coherente con la relación documentada previamente en adultos. Esto respalda el mecanismo de acción documentado de apixabán como inhibidor selectivo del FXa. Los resultados de AAX presentados a continuación se obtuvieron utilizando el ensayo de apixabán STA® Liquid Anti-Xa.

En todos los niveles de peso corporal de 9 a ≥ 35 kg del estudio CV185155, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 27,1 (22,2) ng/ml y 71,9 (17,3) ng/ml, lo que se corresponde con una media geométrica (%CV) de C_{minss} y C_{maxss} de 30,3 (22) ng/ml y 80,8 (16,8) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 2,5 mg dos veces al día.

En todos los niveles de peso corporal de 6 a ≥ 35 kg del estudio CV185362, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 67,1 (30,2) ng/ml y 213 (41,7) ng/ml, lo que se corresponde con una media geométrica (%CV) de C_{minss} y C_{maxss} de 71,3 (61,3) ng/ml y 230 (39,5) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 5 mg dos veces al día.

En todos los niveles de peso corporal de 6 a ≥ 35 kg del estudio CV185325, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 47,1 (57,2) ng/ml y 146 (40,2) ng/ml, lo que se corresponde con una media geométrica (%CV) de C_{minss} y C_{maxss} de 50 (54,5) ng/ml y 144 (36,9) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 5 mg dos veces al día.

La exposición y la actividad anti-Factor Xa en estado estacionario previstas para los estudios pediátricos sugieren que la fluctuación máximo a mínimo en estado estacionario en las concentraciones de apixabán y los niveles de AAX fueron de aproximadamente 3 veces (mín., máx.: 2,65-3,22) en la población general.

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

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta < 18 años de edad

El estudio CV185325 era un estudio multicéntrico, aleatorizado, con control activo y abierto de apixabán para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos. En este estudio descriptivo de eficacia y seguridad se incluyó a 217 pacientes pediátricos que requerían tratamiento anticoagulante para el TEV y prevención del TEV recurrente; se incluyeron 137 pacientes en el grupo de edad 1 (de 12 a < 18 años), 44 pacientes en el grupo de edad 2 (de 2 a < 12 años), 32 pacientes en el grupo de edad 3 (de 28 días a < 2 años) y 4 pacientes en el grupo de edad 4 (del nacimiento a < 28 días). El TEV índice se confirmó mediante estudios por imagen y fue adjudicado por un comité independiente. Antes de la aleatorización, los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante de referencia durante un máximo de 14 días (duración media (DE) del tratamiento anticoagulante de referencia antes del inicio del tratamiento con el medicamento del estudio fue de 4,8 (2,5) días y el 92,3 % de los pacientes comenzaron en ≤ 7 días). Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 2:1 a una formulación de apixabán adecuada a la edad (dosis ajustadas por peso equivalentes a una dosis de carga de 10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día en adultos) o el tratamiento de referencia. Para los pacientes de 2 hasta < 18 años de edad, el tratamiento de referencia consistía en heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparinas no fraccionadas (HNF) o antagonistas de la vitamina K (AVK). Para los pacientes de 28 días a < 2 años de edad, el tratamiento de referencia se limitará a las heparinas (HNF o HBPM). La fase principal del tratamiento tenía una duración de 42 a 84 días para los pacientes de < 2 años, y de 84 días para los pacientes de > 2 años. Los pacientes de 28 días a < 18 años que fueron aleatorizados para recibir apixabán tenían la opción de continuar el tratamiento con apixabán durante 6 a 12 semanas más en la fase de extensión.

La variable primaria de eficacia era la variable compuesta de todos los eventos de TEV recurrente sintomático o asintomático confirmados por imagen y adjudicados y muerte relacionada con TEV. No hubo ninguna muerte relacionada con TEV en el grupo de tratamiento. Un total de 4 pacientes (2,8 %) del grupo de apixabán y 2 pacientes (2,8 %) del grupo de tratamiento de referencia sufrieron al menos 1 evento de TEV recurrente sintomático o asintomático adjudicado.

La mediana de la duración de la exposición en 143 pacientes tratados en el grupo de apixabán fue de 84,0 días. En 67 de los pacientes (46,9 %) se superaron los 84 días de exposición. La variable primaria de seguridad compuesta de sangrado mayor y NMCR se observó en 2 pacientes (1,4 %) que recibieron apixabán frente a 1 paciente (1,4 %) que recibió el tratamiento de referencia, con un RR de 0,99 (95 % IC: 0,1; 10,8). En todos los casos se trataba de un sangrado NMCR. Se notificó sangrado menor en 51 pacientes (35,7 %) en el grupo de apixabán y en 21 pacientes (29,6 %) en el grupo de tratamiento de referencia, con un RR de 1,19 (95 % IC: 0,8; 1,8).

El sangrado mayor se definió como un sangrado que cumpliera uno o más de los siguientes criterios: (i) sangrado fatal; (ii) sangrado clínicamente manifiesto asociado a un descenso de la Hgb de al menos 20 g/l (2 g/dl) en un periodo de 24 horas; (iii) sangrado retroperitoneal, pulmonar, intracraneal o que afecte de cualquier otro modo al sistema nervioso central; y (iv) sangrado que requiera intervención quirúrgica en un quirófano (incluyendo radiología intervencionista).

El sangrado NMCR se definió como un sangrado que cumpliera uno de los siguientes criterios, o los dos: (i) sangrado manifiesto para el que se administre algún hemoderivado y que no se pueda atribuir

directamente a la afección subyacente del sujeto; y (ii) sangrado que requiera una intervención médica o quirúrgica para recuperar la hemostasia en un entorno distinto a un quirófano.

El sangrado menor se definió como cualquier sangrado manifiesto o evidencia macroscópica de sangrado que no cumpliera los criterios de sangrado mayor ni de sangrado no mayor clínicamente relevante, descritos anteriormente. El sangrado menstrual se clasificó como acontecimiento de sangrado menor en lugar de sangrado no mayor clínicamente relevante.

En 53 pacientes que entraron en la fase de extensión y recibieron tratamiento con apixabán no se notificó ningún evento de TEV recurrente sintomático o asintomático ni mortalidad relacionada con TEV. Ningún paciente de la fase de extensión experimentó eventos de sangrado mayor o NMCR adjudicados. Ocho pacientes (8/53; 15,1 %) de la fase de extensión experimentaron eventos de sangrado menor.

Hubo 3 muertes en el grupo de apixabán y 1 muerte en el grupo de tratamiento de referencia; todas ellas fueron evaluadas por el investigador como no relacionadas con el tratamiento. Ninguna de estas muertes se debió a un evento de TEV o de sangrado según la adjudicación realizada por el comité independiente de adjudicación de eventos.

La base de datos de seguridad para apixabán en pacientes pediátricos se basa en el estudio CV185325 para el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente, complementada con el estudio PREVAPIX-ALL y el estudio SAXOPHONE de profilaxis primaria del TEV, así como el estudio CV185118 de dosis única. Incluye a 970 pacientes pediátricos, 568 de los cuales recibieron apixabán.

No existe indicación pediátrica autorizada para la profilaxis primaria del TEV.

Prevención de TEV en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda o linfoma linfoblástico (LLA, LL)
En el estudio PREVAPIX-ALL, un total de 512 pacientes de ≥ 1 hasta < 18 años de edad con LLA o LL de diagnóstico reciente, tratados con quimioterapia de inducción consistente en asparaginasa administrada a través de un dispositivo de acceso venoso central permanente, fueron aleatorizados 1:1 a tromboprofilaxis abierta con apixabán o tratamiento de referencia (sin anticoagulación sistémica). Apixabán se administró de acuerdo con una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal, con el fin de producir exposiciones comparables a las observadas en adultos que recibieron 2,5 mg dos veces al día (ver Tabla 3). Apixabán se administró como comprimido de 2,5 mg, comprimido de 0,5 mg o como solución oral de 0,4 mg/ml. La mediana de la duración de la exposición en el grupo de apixabán fue de 25 días.

Tabla 3: Pauta posológica de apixabán en el estudio PREVAPIX-ALL

Rango de peso	Pauta de tratamiento
De 6 a < 10,5 kg	0,5 mg dos veces al día
De 10,5 a < 18 kg	1 mg dos veces al día
De 18 a < 25 kg	1,5 mg dos veces al día
De 25 a < 35 kg	2 mg dos veces al día
≥ 35 kg	2,5 mg dos veces al día

La variable primaria de eficacia estuvo compuesta por trombosis venosa profunda sintomática y asintomática no fatal, embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral y muerte relacionada con tromboembolismo venoso. La incidencia de la variable primaria de eficacia fue de 31 (12,1 %) en el grupo de apixabán frente a 45 (17,6 %) en el grupo de tratamiento de referencia. La reducción del riesgo relativo no fue significativa.

Las variables de seguridad se determinaron según los criterios de la ISTH. La variable primaria de seguridad, el sangrado mayor, se produjo en el 0,8 % de los pacientes de cada grupo de tratamiento. El sangrado NMCR se produjo en 11 pacientes (4,3 %) en el grupo de apixabán y en 3 pacientes (1,2 %)

en el grupo de tratamiento de referencia local. El evento de sangrado NMCR más común que contribuyó a la diferencia entre tratamientos fue la epistaxis de intensidad leve a moderada. Se produjeron eventos de sangrado menor en 37 pacientes del grupo de apixabán (14,5 %) y en 20 pacientes (7,8 %) del grupo de tratamiento de referencia.

Prevención de tromboembolismo (TE) en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita o adquirida
SAXOPHONE fue un estudio comparativo multicéntrico, abierto y aleatorizado 2:1 de pacientes de 28 días hasta < 18 años de edad con cardiopatía congénita o adquirida que necesitan anticoagulación. Los pacientes recibieron apixabán o tratamiento de referencia en tromboprofilaxis con un antagonista de la vitamina K o heparina de bajo peso molecular. Apixabán se administró de acuerdo con una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal, con el fin de producir exposiciones comparables a las observadas en adultos que recibieron una dosis de 5 mg dos veces al día (ver Tabla 4). Apixabán se administró como comprimido de 5 mg, comprimido de 0,5 mg o como solución oral de 0,4 mg/ml. La media de la duración de la exposición en el grupo de apixabán fue de 331 días.

Tabla 4: Pauta posológica de apixabán en el estudio SAXOPHONE

Rango de peso	Pauta de tratamiento
De 6 a < 9 kg	1 mg dos veces al día
De 9 a < 12 kg	1,5 mg dos veces al día
De 12 a < 18 kg	2 mg dos veces al día
De 18 a < 25 kg	3 mg dos veces al día
De 25 a < 35 kg	4 mg dos veces al día
≥ 35 kg	5 mg dos veces al día

La variable primaria de seguridad, compuesta por sangrado mayor y NMCR adjudicado y definido por la ISTH, se produjo en 1 (0,8 %) de los 126 pacientes del grupo de apixabán y en 3 (4,8 %) de los 62 pacientes del grupo de tratamiento de referencia local. Las variables secundarias de seguridad de los eventos de sangrado mayores, NMCR y todos los eventos de sangrado fueron similares en los dos grupos de tratamiento. La variable secundaria de seguridad de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos, intolerabilidad o sangrado se notificó en 7 (5,6 %) sujetos del grupo de apixabán y en 1 (1,6 %) sujeto del grupo de tratamiento de referencia local. Ningún paciente experimentó tromboembolismo en los dos grupos de tratamiento. No hubo muertes en ninguno de los grupos de tratamiento.

Este estudio fue diseñado prospectivamente para describir la eficacia y seguridad debido a la baja incidencia esperada de eventos de TE y sangrado en esta población. Debido a la baja incidencia observada de TE en este estudio, no se pudo establecer una valoración definitiva de riesgo-beneficio.

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de ensayos para el tratamiento del tromboembolismo venoso con Eliquis en uno o más subgrupos de la población pediátrica (ver sección 4.2 Información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Apixabán se absorbe rápidamente y alcanza la concentración máxima (C_{max}) en pacientes pediátricos aproximadamente 2 horas después de la administración de una única dosis.

En adultos, la biodisponibilidad absoluta de apixabán es aproximadamente del 50 % para dosis de hasta 10 mg. Apixabán 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 apixabán a dosis de 10 mg. Apixabán puede tomarse con o sin alimentos.

Apixabán 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, apixabán presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida. Los parámetros de exposición de apixabán exhiben una variabilidad de baja a moderada que se refleja en una variabilidad intra e intersujeto de ~20 % CV y ~30 % CV, respectivamente.

Después de la administración oral de 10 mg de apixabán 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 apixabán como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la C_{max} y el AUC fueron el 21 % y 16 % inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.

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

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

Distribución

En adultos, la unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 87 %. El volumen de distribución (Vss) es de aproximadamente 21 litros.

No se dispone de datos específicos de la población pediátrica sobre la unión de apixabán a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

Apixabán tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis de apixabán administrada a adultos se recuperó aproximadamente el 25 % como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. En adultos, la excreción renal de apixabán suponía aproximadamente el 27 % del aclaramiento total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y preclínicos, respectivamente.

En adultos, apixabán tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida de aproximadamente 12 horas.
En pacientes pediátricos, apixabán tiene un aclaramiento total aparente de alrededor de 3,0 l/h.

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

Insuficiencia renal

En pacientes pediátricos de ≥ 2 años de edad, la insuficiencia renal grave se define como una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 30 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal (SC). En el estudio CV185325, en pacientes de menos de 2 años de edad, los umbrales que definen la insuficiencia renal grave por sexo y edad postnatal se resumen en la Tabla 5 a continuación; cada uno corresponde a una TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2 de SC para pacientes de ≥ 2 años.

Tabla 5: Umbrales de elegibilidad para la TFGe para el estudio CV185325

Edad postnatal (sexo)	Rango de referencia de la TFG (ml/min/1,73 m^2)	Umbral de elegibilidad para la TFGe*
1 semana (varones y mujeres)	41 ± 15	≥ 8
2-8 semanas (varones y mujeres)	66 ± 25	≥ 12
> 8 semanas a < 2 años (varones y mujeres)	96 ± 22	≥ 22
2-12 años (varones y mujeres)	133 ± 27	≥ 30
13-17 años (varones)	140 ± 30	≥ 30
13-17 años (mujeres)	126 ± 22	≥ 30

* Umbral de elegibilidad para la participación en el estudio CV185325, en el que la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) se calculó según la ecuación de Schwartz actualizada (Schwartz, GJ *et al*., CJASN 2009). Este umbral por protocolo correspondía a la TFGe por debajo de la cual un paciente prospectivo se consideraba que tenía una "función renal inadecuada" que impedía su participación en el estudio CV185325. Cada umbral se definió como una TFGe < 30 % de 1 desviación estándar (DE) por debajo del rango de referencia de la TFG para la edad y el sexo. Los valores del umbral para pacientes < 2 años de edad corresponde a una TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2, la definición convencional de insuficiencia renal grave en pacientes > 2 años de edad.

Los pacientes pediátricos con tasas de filtración glomerular ≤ 55 ml/min/1,73 m^2 no participaron en el estudio CV185325, aunque sí que fueron aptos los que tenían niveles leves o moderados de insuficiencia renal (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m^2 de SC). Según los datos en adultos y los datos limitados en todos los pacientes pediátricos tratados con apixabán, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve o moderada. El tratamiento con apixabán no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.2 y 4.4).

En adultos, la insuficiencia renal no causó ningún impacto sobre la concentración máxima de apixabán. Se observó un aumento de la exposición de apixabán 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 apixabán (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 apixabán.

En sujetos adultos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de apixabán 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 apixabán inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixabán, disminuyó en un 14 % el AUC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un aclaramiento de apixabán de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixabán.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

En un estudio en adultos que comparaba 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, con una puntuación de Child Pugh adultos 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 apixabán 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.

Sexo

No se han estudiado las diferencias relacionadas con el sexo en las propiedades farmacocinéticas en pacientes pediátricos.

En adultos, la exposición a apixabán fue aproximadamente un 18 % más alta en mujeres que en hombres.

Origen étnico y raza

No se han estudiado las diferencias relacionadas con el origen étnico y la raza en las propiedades farmacocinéticas en pacientes pediátricos.

Peso corporal

La administración de apixabán a pacientes pediátricos se basa en una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal.

En adultos, cuando se compara con la exposición a apixabán 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

En adultos, se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) entre la concentración plasmática de apixabán y diversas variables PD (actividad anti-Factor Xa [AAX], INR, tiempo de protrombina, TTPa) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 0,5 a 50 mg). De forma similar, los resultados de la evaluación PK/PD pediátrica de apixabán indican una relación lineal entre la concentración de apixabán y AAX. Esto concuerda con la relación en adultos documentada previamente.

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 embriofetal, 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 apixabán 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.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido del granulado

Hipromelosa (E464)
Esferas de azúcar (compuestas de jarabe de azúcar, almidón de maíz [E1450] y sacarosa)

Cubierta de la cápsula

Gelatina (E441)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión negra

Goma shellac (E904)
Propilenglicol (E1520)
Óxido de hierro negro

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.
Una vez mezclada con agua o fórmula para lactantes, la mezcla líquida debe utilizarse en el plazo de 2 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con un sello de aluminio por inducción y un tapón de polipropileno a prueba de niños acondicionado en una caja.
Cada frasco contiene 28 cápsulas para abrir.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

En las instrucciones de uso se proporcionan instrucciones detalladas para la preparación y administración de la dosis.

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/691/016

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: 11 de enero de 2021

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 https://www.ema.europa.eu

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eliquis 0,5 mg granulado recubierto en sobre
Eliquis 1,5 mg granulado recubierto en sobre
Eliquis 2 mg granulado recubierto en sobre

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Eliquis 0,5 mg granulado recubierto en sobre
Cada sobre contiene una unidad de granulado recubierto de 0,5 mg de apixabán

Excipiente con efecto conocido
Cada sobre contiene 10 mg de lactosa (ver sección 4.4).

Eliquis 1,5 mg granulado recubierto en sobre
Cada sobre contiene tres unidades de granulado recubierto de 0,5 mg de apixabán (1,5 mg).

Excipiente con efecto conocido
Cada sobre contiene 30 mg de lactosa (ver sección 4.4).

Eliquis 2,0 mg granulado recubierto en sobre
Cada sobre contiene cuatro unidades de granulado recubierto de 0,5 mg de apixabán (2 mg).

Excipiente con efecto conocido
Cada sobre contiene 40 mg de lactosa (ver sección 4.4).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

0,5 mg de granulado recubierto acondicionados en sobres de 0,5, 1,5 y 2 mg.
Color rosa y forma redonda (3 mm de diámetro).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos con un peso de 5 kg a < 35kg
El tratamiento con apixabán para pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad se debe iniciar después de al menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral inicial (ver sección 5.1).

La dosis recomendada de apixabán se basa en el peso del paciente, como se muestra en la Tabla 1. La dosis debe ajustarse según el nivel de peso corporal a medida que progresa el tratamiento. Para pacientes con un peso ≥ 35 kg, se puede administrar Eliquis 2,5 mg y 5 mg comprimidos recubiertos

con película dos veces al día, sin exceder la dosis diaria máxima. Consultar las instrucciones de dosificación en la ficha técnica de Eliquis 2,5 mg y 5 mg comprimidos recubiertos con película.

En el caso de pesos que no aparecen en la tabla de dosis, no se pueden proporcionar recomendaciones posológicas.

Tabla 1: Recomendaciones posológicas para el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos, por peso en kg (tras el tratamiento anticoagulante parenteral inicial)

		Días 1-7		Día 8 y posteriores	
Formas farmacéuticas	Peso corporal (kg)	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
Granulado en cápsulas para abrir 0,15 mg	De 4 a < 5	0,6 mg dos veces al día	1,2 mg	0,3 mg dos veces al día	0,6 mg
Granulado recubierto en sobre 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	De 5 a < 6	1 mg dos veces al día	2 mg	0,5 mg dos veces al día	1 mg
	De 6 a < 9	2 mg dos veces al día	4 mg	1 mg dos veces al día	2 mg
	De 9 a < 12	3 mg dos veces al día	6 mg	1,5 mg dos veces al día	3 mg
	De 12 a < 18	4 mg dos veces al día	8 mg	2 mg dos veces al día	4 mg
	De 18 a < 25	6 mg dos veces al día	12 mg	3 mg dos veces al día	6 mg
	De 25 a < 35	8 mg dos veces al día	16 mg	4 mg dos veces al día	8 mg
Comprimidos recubiertos con película 2,5 mg y 5,0 mg	≥ 35	10 mg dos veces al día	20 mg	5 mg dos veces al día	10 mg

Según las guías de tratamiento del TEV en la población pediátrica, 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 de la mañana, se debe tomar inmediatamente en cuanto se tenga consciencia de ello; se puede tomar junto con la dosis de la noche. Si se omite una dosis de la noche, solo se puede tomar durante esa misma noche; el paciente no debe tomar dos dosis a la mañana siguiente. Al día siguiente, el paciente debe continuar con la toma de la dosis regular dos veces al día según lo recomendado.

Cambio de tratamiento
El cambio de tratamiento de anticoagulantes parenterales a apixabán (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)
No hay datos disponibles para pacientes pediátricos.
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

Pacientes adultos
En pacientes adultos 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 (consultar los detalles en la Ficha Técnica de Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película). 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 adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver las secciones 4.4 y 5.2):

- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixabán se debe utilizar con precaución;

- para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes deben recibir una dosis menor de apixabán, 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 apixabán no está recomendado (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica
Según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos (ver sección 5.2), no se requiere ajuste de la dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve o moderada. El tratamiento con apixabán no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática
No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

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

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

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

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

Peso corporal
La administración pediátrica de apixabán se basa en una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal (ver sección 4.2).

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

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eliquis en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad en otras indicaciones diferentes al tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y en la prevención del TEV recurrente. No se dispone de datos en neonatos ni para otras indicaciones (ver también sección 5.1). Por tanto, no se recomienda el uso de Eliquis en neonatos y en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad para indicaciones distintas al tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eliquis en niños y adolescentes menores de 18 años de edad para la indicación de prevención de tromboembolismos. Los datos actualmente disponibles sobre la prevención de tromboembolismos están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Uso oral

Cada sobre es para un solo uso. El granulado recubierto de Eliquis debe mezclarse con agua, fórmula para lactantes, zumo de manzana o puré de manzana como se describe en las instrucciones de uso (IFU). La mezcla líquida debe administrarse en el plazo de 2 horas. La mezcla en puré de manzana debe administrarse inmediatamente. Alternativamente, en el caso de pacientes que tengan dificultades para tragar, la mezcla líquida se puede administrar a través de una sonda de gastrostomía o nasogástrica.

En las instrucciones de uso se proporcionan instrucciones detalladas para el uso de este medicamento.

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 etexilato, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2), cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no

fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular (ver las secciones 4.4 y 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 apixabán 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 apixabán en el caso de una hemorragia grave (ver las secciones 4.8 y 4.9).

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

Está disponible para adultos un agente reversor específico (andexanet alfa) que inhibe el efecto farmacodinámico de apixabán. No obstante, no se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (consultar la ficha técnica de andexanet alfa). También puede considerarse la transfusión de plasma congelado fresco o la administración de concentrados de complejo protrombínico (CCPs) o factor VIIa recombinante. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CCP de 4 factores para revertir el sangrado en pacientes pediátricos y adultos que han recibido apixabán.

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 apixabán con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.5).

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

Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante de apixabán con 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 con apixabán.

En el estudio CV185325 no se notificaron eventos de sangrado clínicamente importantes en los 12 pacientes pediátricos tratados de forma concomitante con apixabán y ≤ 165 mg de AAS diarios.

Pacientes con prótesis valvulares cardiacas

Apixabán no se ha estudiado en pacientes pediátricos con una válvula cardiaca protésica. Por tanto, no se recomienda el uso de apixabán.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) incluyendo apixabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico,

anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía y procedimientos invasivos

Apixabán 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.

Apixabán 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.

Apixabán 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).

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

Interrupción temporal

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo apixabán, 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 apixabán debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

No hay datos disponibles sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuroaxial en pacientes pediátricos durante el tratamiento con apixabán. En tales casos, debe interrumpirse el tratamiento con apixabán y considerar un anticoagulante parenteral de acción corta.

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 apixabán. 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 tromboprofilaxis.

No hay experiencia clínica sobre el uso de apixabán 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 apixabán y la retirada del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes de la retirada del catéter. La siguiente dosis de apixabán 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 apixabán en presencia de bloqueo neuroaxial.

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

Apixabán 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 apixabán en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo

Los pacientes con cáncer activo pueden tener un riesgo elevado tanto de tromboembolismo venoso como de eventos de sangrado. Cuando se considere utilizar apixabán para el tratamiento de la TVP o EP en pacientes con cáncer, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los beneficios frente a los riesgos (ver también sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Pacientes pediátricos
No se ha estudiado a los pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave por lo que no deben recibir apixabán (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes adultos
Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixabán 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, apixabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), y pacientes con creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixabán, 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 apixabán no está recomendado (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Peso corporal

En adultos, un bajo peso corporal (< 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

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

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

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

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GPT/GOT > 2 x LSN) o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, apixabán debe utilizarse con precaución en esta población (ver sección 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con apixabán, se debe medir la función hepática.

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

No se dispone de datos clínicos de pacientes pediátricos que hayan recibido tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso de apixabán 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 apixabán (ver sección 4.5) o aumentarla aun más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixabán (por ejemplo, insuficiencia renal grave).

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

La administración concomitante de apixabán 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 ~50 % en la exposición a apixabán. En un estudio clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixabán junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixabán.

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 el tratamiento de la TVP, no se debe utilizar apixabán, ya que la eficacia se puede ver comprometida.

No se dispone de datos clínicos de pacientes pediátricos que hayan recibido tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp (ver sección 4.5).

Cirugía de fractura de cadera

No se ha estudiado apixabán en estudios 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 apixabán 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 apixabán. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad (ver sección 5.1).

Información acerca de los excipientes

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por granulado recubierto; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción en pacientes pediátricos.

Los datos de interacciones mencionados a continuación se obtuvieron en adultos y se deben tener en cuenta las advertencias de la sección 4.4 para la población pediátrica.

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixabán 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 apixabán y aumentó 1,6 veces la C_{max} media de apixabán.

No se recomienda el uso de apixabán 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 amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina, verapamilo) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixabán en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la P-gp. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces el AUC medio de apixabán 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 apixabán, respectivamente. Claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó 1,6 veces y 1,3 veces el AUC medio y la C_{max} de apixabán, respectivamente.

Inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixabán 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 apixabán 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 apixabán. 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, apixabán 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 apixabán 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, ISRS/IRSN y AINEs

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

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con apixabán (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 apixabán 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 apixabán. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixabán solo.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el AUC medio y la C_{max} de apixabán 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixabán. 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 apixabán y naproxeno.

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

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

En el estudio CV185325 no se notificaron eventos de sangrado clínicamente importantes en los 12 pacientes pediátricos tratados de forma concomitante con apixabán y ≤ 165 mg de AAS diarios.

Otros tratamientos concomitantes

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

Efecto de apixabán sobre otros medicamentos

Los ensayos *in vitro* de apixabán no mostraron ningún efecto inhibidor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 >45 μM) y mostraron un bajo efecto inhibidor sobre la actividad del CYP2C19 (IC50 >20 μM) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixabán no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 μM. Por lo tanto, no es de esperar que apixabán altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixabán no es un inhibidor significativo de la P-gp.

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

Digoxina
La administración concomitante de apixabán (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, apixabán no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp.

Naproxeno
La administración concomitante de dosis únicas de apixabán (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 apixabán (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 apixabán (ver sección 4.9).

Población pediátrica
No se han realizado estudios de interacción en pacientes pediátricos. Los datos de interacciones mencionados anteriormente se obtuvieron en adultos y se deben tener en cuenta las advertencias de la sección 4.4 para la población pediátrica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de apixabán en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de apixabán durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixabán se excreta en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo en lactantes.

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixabán tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En los ensayos con animales a los que se les administró apixabán 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

Población adulta
Apixabán 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 apixabán dos veces al día presentaron reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con apixabán fue de un 10 % en los estudios de apixabán frente a enoxaparina.

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

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

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 y < 1/100); raras (≥ 1/10 000 y < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) en adultos para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV y en pacientes pediátricos de 28 días hasta < 18 años de edad para el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente.

Las frecuencias de reacciones adversas notificadas en la Tabla 2 para pacientes pediátricos proceden del estudio CV185325, en el que los pacientes recibieron apixabán para el tratamiento de TEV y prevención del TEV recurrente:

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	**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) en pacientes adultos**	**Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico				
Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes[‡]
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*	Frecuentes
Angioedema	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso				
Hemorragia cerebral[†]	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	**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) en pacientes adultos**	**Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad**
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares				
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluida hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Hemorragia del tracto respiratorio	Frecuencia no conocida	Raras	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Hemorragia hemorroidal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Hemorragia de boca	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Frecuencia no conocida	Raras	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	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) en pacientes adultos	Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad
Trastornos hepatobiliares				
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Gamma glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Eritema multiforme	Frecuencia no conocida	Muy raras	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Nefropatía relacionada con anticoagulantes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes[§]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Sangrado en el sitio quirúrgico	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias				
Sangre oculta en heces positiva	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	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) en pacientes adultos	Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluido hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de incisión (incluido hematoma en el lugar de incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia traumática	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida

***** No hubo notificaciones de prurito generalizado en el ensayo CV185057 (prevención a largo plazo del TEV).
† El término "Hermorragia cerebral" engloba todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (por ejemplo, ictus hemorrágico o hemorragia del putamen, hemorragia cerebelar, o hemorragias intraventriculares o subdurales).
‡ Esto incluye reacción anafiláctica, hipersensibilidad a fármaco e hipersensibilidad.
§ Incluye sangrado menstrual intenso, hemorragia intermenstrual y hemorragia vaginal.

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

Población pediátrica
La seguridad de apixabán se ha investigado en un estudio clínico fase I y en tres estudios clínicos fase II/III que incluían 970 pacientes. De estos, 568 pacientes recibieron una o más dosis de apixabán durante una exposición total media de 1, 24, 331 y 80 días, respectivamente (ver sección 5.1). Los pacientes recibieron dosis ajustadas al peso de una formulación de apixabán adecuada a la edad.

En general, el perfil de seguridad de apixabán en pacientes pediátricos de 28 días a < 18 años de edad fue similar al de los adultos y normalmente coherentes entre los diferentes grupos pediátricos de edad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes pediátricos fueron epistaxis y hemorragia vaginal anormal (ver el perfil y las frecuencias de las reacciones adversas por indicación en la Tabla 2).

Se notificaron con más frecuencia epistaxis (muy frecuente), hemorragia vaginal anormal (muy frecuente), hipersensibilidad y anafilaxia (frecuente), prurito (frecuente), hipotensión (frecuente), hematoquecia (frecuente), aspartato aminotransferasa elevada (frecuente), alopecia (frecuente) y hemorragia post-procedimiento (frecuente) en pacientes pediátricos que en adultos tratados con apixabán, pero en la misma categoría de frecuencia que los pacientes pediátricos del grupo de tratamiento de referencia; la única excepción fue la hemorragia vaginal anormal, que se notificó como frecuente en el grupo de tratamiento de referencia. En todos los casos, salvo en uno, se notificaron elevaciones de las transaminasas hepáticas en los pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia concomitante para una neoplasia maligna subyacente.

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

Una sobredosis de apixabán 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, transfusión de plasma fresco congelado o administración de un agente reversor para los inhibidores del factor Xa) (ver sección 4.4).

En los estudios clínicos controlados, tras administrar apixabán por vía oral a individuos adultos 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 adultos sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixabán redujo la AUC media de apixabán en un 50 % y 27 % respectivamente, y no tuvo impacto en la C_{max}. La semivida de eliminación de apixabán disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixabán 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 apixabán. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixabán.

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

Para situaciones en las que se necesite revertir la anticoagulación debido a una situación amenazante para la vida o a sangrado incontrolado, está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa (andexanet alfa) para adultos (ver sección 4.4). También puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CCPs) o factor VIIa recombinante. Al final de la infusión fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de apixabán, 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 CCP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CCP de 4-factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido apixabán. Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixabán. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

No se ha establecido ningún agente reversor específico (andexanet alfa) que inhiba el efecto farmacodinámico de apixabán en la población pediátrica (consultar la ficha técnica de andexanet alfa). También puede considerarse la transfusión de plasma congelado fresco o la administración de concentrados de complejo protrombínico (CCPs) o factor VIIa recombinante.

Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrado mayor.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Apixabán es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixabán inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protrombinasa. Apixabán no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, apixabán previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Los ensayos preclínicos de apixabán 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 apixabán reflejan el mecanismo de acción (inhibición del Factor Xa). Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixabán prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). En adultos, 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 apixabán. En el ensayo de generación de trombina, apixabán reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.

Apixabán también ha demostrado la actividad anti-Factor Xa (AAX) de forma evidente por la disminución de la actividad enzimática del Factor Xa en múltiples kits comerciales AAX, aunque los resultados difieren entre los kits. Los resultados de los estudios pediátricos con apixabán indican que la relación lineal entre la concentración de apixabán y AAX es coherente con la relación documentada previamente en adultos. Esto respalda el mecanismo de acción documentado de apixabán como inhibidor selectivo del FXa. Los resultados de AAX presentados a continuación se obtuvieron utilizando el ensayo de apixabán STA® Liquid Anti-Xa.

En todos los niveles de peso corporal de 9 a ≥ 35 kg del estudio CV185155, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 27,1 (22,2) ng/ml y 71,9 (17,3) ng/ml, lo que se corresponde con una media geométrica (%CV) de C_{minss} y C_{maxss} de 30,3 (22) ng/ml y 80,8 (16,8) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 2,5 mg dos veces al día.

En todos los niveles de peso corporal de 6 a ≥ 35 kg del estudio CV185362, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 67,1 (30,2) ng/ml y 213 (41,7) ng/ml, lo que se corresponde con una media geométrica (%CV) de C_{minss} y C_{maxss} de 71,3 (61,3) ng/ml y 230 (39,5) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 5 mg dos veces al día.

En todos los niveles de peso corporal de 6 a ≥ 35 kg del estudio CV185325, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 47,1 (57,2) ng/ml y 146 (40,2) ng/ml, lo que se corresponde con una media geométrica (%CV) de C_{minss} y C_{maxss} de 50

(54,5) ng/ml y 144 (36,9) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 5 mg dos veces al día.

La exposición y la actividad anti-Factor Xa en estado estacionario previstas para los estudios pediátricos sugieren que la fluctuación máximo a mínimo en estado estacionario en las concentraciones de apixabán y los niveles de AAX fueron de aproximadamente 3 veces (mín., máx.: 2,65-3,22) en la población general.

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

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta < 18 años de edad

El estudio CV185325 era un estudio multicéntrico, aleatorizado, con control activo y abierto de apixabán para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos. En este estudio descriptivo de eficacia y seguridad se incluyó a 217 pacientes pediátricos que requerían tratamiento anticoagulante para el TEV y prevención del TEV recurrente; se incluyeron 137 pacientes en el grupo de edad 1 (de 12 a < 18 años), 44 pacientes en el grupo de edad 2 (de 2 a < 12 años), 32 pacientes en el grupo de edad 3 (de 28 días a < 2 años) y 4 pacientes en el grupo de edad 4 (del nacimiento a < 28 días). El TEV índice se confirmó mediante estudios por imagen y fue adjudicado por un comité independiente. Antes de la aleatorización, los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante de referencia durante un máximo de 14 días (duración media (DE) del tratamiento anticoagulante de referencia antes del inicio del tratamiento con el medicamento del estudio fue de 4,8 (2,5) días y el 92,3 % de los pacientes comenzaron en ≤ 7 días). Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 2:1 a una formulación de apixabán adecuada a la edad (dosis ajustadas por peso equivalentes a una dosis de carga de 10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día en adultos) o el tratamiento de referencia. Para los pacientes de 2 hasta < 18 años de edad, el tratamiento de referencia consistía en heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparinas no fraccionadas (HNF) o antagonistas de la vitamina K (AVK). Para los pacientes de 28 días a < 2 años de edad, el tratamiento de referencia se limitará a las heparinas (HNF o HBPM). La fase principal del tratamiento tenía una duración de 42 a 84 días para los pacientes de < 2 años, y de 84 días para los pacientes de > 2 años. Los pacientes de 28 días a < 18 años que fueron aleatorizados para recibir apixabán tenían la opción de continuar el tratamiento con apixabán durante 6 a 12 semanas más en la fase de extensión.

La variable primaria de eficacia era la variable compuesta de todos los eventos de TEV recurrente sintomático o asintomático confirmados por imagen y adjudicados y muerte relacionada con TEV. No hubo ninguna muerte relacionada con TEV en el grupo de tratamiento. Un total de 4 pacientes (2,8 %) del grupo de apixabán y 2 pacientes (2,8 %) del grupo de tratamiento de referencia sufrieron al menos 1 evento de TEV recurrente sintomático o asintomático adjudicado.

La mediana de la duración de la exposición en 143 pacientes tratados en el grupo de apixabán fue de 84,0 días. En 67 de los pacientes (46,9 %) se superaron los 84 días de exposición. La variable primaria de seguridad compuesta de sangrado mayor y NMCR se observó en 2 pacientes (1,4 %) que recibieron apixabán frente a 1 paciente (1,4 %) que recibió el tratamiento de referencia, con un RR de 0,99 (95 % IC: 0,1; 10,8). En todos los casos se trataba de un sangrado NMCR. Se notificó sangrado menor en 51 pacientes (35,7 %) en el grupo de apixabán y en 21 pacientes (29,6 %) en el grupo de tratamiento de referencia, con un RR de 1,19 (95 % IC: 0,8; 1,8).

El sangrado mayor se definió como un sangrado que cumpliera uno o más de los siguientes criterios: (i) sangrado fatal; (ii) sangrado clínicamente manifiesto asociado a un descenso de la Hgb de al menos 20 g/l (2 g/dl) en un periodo de 24 horas; (iii) sangrado retroperitoneal, pulmonar, intracraneal o que

afecte de cualquier otro modo al sistema nervioso central; y (iv) sangrado que requiera intervención quirúrgica en un quirófano (incluyendo radiología intervencionista).

El sangrado NMCR se definió como un sangrado que cumpliera uno de los siguientes criterios, o los dos: (i) sangrado manifiesto para el que se administre algún hemoderivado y que no se pueda atribuir directamente a la afección subyacente del sujeto; y (ii) sangrado que requiera una intervención médica o quirúrgica para recuperar la hemostasia en un entorno distinto a un quirófano.

El sangrado menor se definió como cualquier sangrado manifiesto o evidencia macroscópica de sangrado que no cumpliera los criterios de sangrado mayor ni de sangrado no mayor clínicamente relevante, descritos anteriormente. El sangrado menstrual se clasificó como acontecimiento de sangrado menor en lugar de sangrado no mayor clínicamente relevante.

En 53 pacientes que entraron en la fase de extensión y recibieron tratamiento con apixabán no se notificó ningún evento de TEV recurrente sintomático o asintomático ni mortalidad relacionada con TEV. Ningún paciente de la fase de extensión experimentó eventos de sangrado mayor o NMCR adjudicados. Ocho pacientes (8/53; 15,1 %) de la fase de extensión experimentaron eventos de sangrado menor.

Hubo 3 muertes en el grupo de apixabán y 1 muerte en el grupo de tratamiento de referencia; todas ellas fueron evaluadas por el investigador como no relacionadas con el tratamiento. Ninguna de estas muertes se debió a un evento de TEV o de sangrado según la adjudicación realizada por el comité independiente de adjudicación de eventos.

La base de datos de seguridad para apixabán en pacientes pediátricos se basa en el estudio CV185325 para el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente, complementada con el estudio PREVAPIX-ALL y el estudio SAXOPHONE de profilaxis primaria del TEV, así como el estudio CV185118 de dosis única. Incluye a 970 pacientes pediátricos, 568 de los cuales recibieron apixabán.

No existe indicación pediátrica autorizada para la profilaxis primaria del tromboembolismo venoso (TEV).

Prevención de TEV en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda o linfoma linfoblástico (LLA, LL)
En el estudio PREVAPIX-ALL, un total de 512 pacientes de ≥ 1 hasta < 18 años de edad con LLA o LL de diagnóstico reciente, tratados con quimioterapia de inducción consistente en asparaginasa administrada a través de un dispositivo de acceso venoso central permanente, fueron aleatorizados 1:1 a tromboprofilaxis abierta con apixabán o tratamiento de referencia (sin anticoagulación sistémica). Apixabán se administró de acuerdo con una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal, con el fin de producir exposiciones comparables a las observadas en adultos que recibieron 2,5 mg dos veces al día (ver Tabla 3). Apixabán se administró como comprimido de 2,5 mg, comprimido de 0,5 mg o como solución oral de 0,4 mg/ml. La mediana de la duración de la exposición en el grupo de apixabán fue de 25 días.

Tabla 3: Pauta posológica de apixabán en el estudio PREVAPIX-ALL

Rango de peso	Pauta de tratamiento
De 6 a < 10,5 kg	0,5 mg dos veces al día
De 10,5 a < 18 kg	1 mg dos veces al día
De 18 a < 25 kg	1,5 mg dos veces al día
De 25 a < 35 kg	2 mg dos veces al día
≥ 35 kg	2,5 mg dos veces al día

La variable primaria de eficacia estuvo compuesta por trombosis venosa profunda sintomática y asintomática no fatal, embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral y muerte relacionada con tromboembolismo venoso. La incidencia de la variable primaria de eficacia fue de 31 (12,1 %) en el

grupo de apixabán frente a 45 (17,6 %) en el grupo de tratamiento de referencia. La reducción del riesgo relativo no fue significativa.

Las variables de seguridad se determinaron según los criterios de la ISTH. La variable primaria de seguridad, el sangrado mayor, se produjo en el 0,8 % de los pacientes de cada grupo de tratamiento. El sangrado NMCR se produjo en 11 pacientes (4,3 %) en el grupo de apixabán y en 3 pacientes (1,2 %) en el grupo de tratamiento de referencia local. El evento de sangrado NMCR más común que contribuyó a la diferencia entre tratamientos fue la epistaxis de intensidad leve a moderada. Se produjeron eventos de sangrado menor en 37 pacientes del grupo de apixabán (14,5 %) y en 20 pacientes (7,8 %) del grupo de tratamiento de referencia.

Prevención de tromboembolismo (TE) en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita o adquirida
SAXOPHONE fue un estudio comparativo multicéntrico, abierto y aleatorizado 2:1 de pacientes de 28 días hasta < 18 años de edad con cardiopatía congénita o adquirida que necesitan anticoagulación. Los pacientes recibieron apixabán o tratamiento de referencia en tromboprofilaxis con un antagonista de la vitamina K o heparina de bajo peso molecular. Apixabán se administró de acuerdo con una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal, con el fin de producir exposiciones comparables a las observadas en adultos que recibieron una dosis de 5 mg dos veces al día (ver Tabla 4). Apixabán se administró como comprimido de 5 mg, comprimido de 0,5 mg o como solución oral de 0,4 mg/ml. La media de la duración de la exposición en el grupo de apixabán fue de 331 días.

Tabla 4: Pauta posológica de apixabán en el estudio SAXOPHONE

Rango de peso	Pauta de tratamiento
De 6 a < 9 kg	1 mg dos veces al día
De 9 a < 12 kg	1,5 mg dos veces al día
De 12 a < 18 kg	2 mg dos veces al día
De 18 a < 25 kg	3 mg dos veces al día
De 25 a < 35 kg	4 mg dos veces al día
≥ 35 kg	5 mg dos veces al día

La variable primaria de seguridad, compuesta por sangrado mayor y NMCR adjudicado y definido por la ISTH, se produjo en 1 (0,8 %) de los 126 pacientes del grupo de apixabán y en 3 (4,8 %) de los 62 pacientes del grupo de tratamiento de referencia local. Las variables secundarias de seguridad de los eventos de sangrado mayores, NMCR y todos los eventos de sangrado fueron similares en los dos grupos de tratamiento. La variable secundaria de seguridad de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos, intolerabilidad o sangrado se notificó en 7 (5,6 %) sujetos del grupo de apixabán y en 1 (1,6 %) sujeto del grupo de tratamiento de referencia local. Ningún paciente experimentó tromboembolismo en los dos grupos de tratamiento. No hubo muertes en ninguno de los grupos de tratamiento.

Este estudio fue diseñado prospectivamente para describir la eficacia y seguridad debido a la baja incidencia esperada de eventos de TE y sangrado en esta población. Debido a la baja incidencia observada de TE en este estudio, no se pudo establecer una valoración definitiva de riesgo-beneficio.

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de ensayos para el tratamiento del tromboembolismo venoso con Eliquis en uno o más subgrupos de la población pediátrica (ver sección 4.2 Información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Apixabán se absorbe rápidamente y alcanza la concentración máxima (C_{max}) en pacientes pediátricos aproximadamente 2 horas después de la administración de una única dosis.

En adultos, la biodisponibilidad absoluta de apixabán es aproximadamente del 50 % para dosis de hasta 10 mg. Apixabán 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 apixabán a dosis de 10 mg. Apixabán puede tomarse con o sin alimentos.

Apixabán 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, apixabán presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida. Los parámetros de exposición de apixabán exhiben una variabilidad de baja a moderada que se refleja en una variabilidad intra e intersujeto de ~20 % CV y ~30 % CV, respectivamente.

Después de la administración oral de 10 mg de apixabán 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 apixabán como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la C_{max} y el AUC fueron el 21 % y 16 % inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.

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

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

Distribución

En adultos, la unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 87 %. El volumen de distribución (Vss) es de aproximadamente 21 litros.

No se dispone de datos específicos de la población pediátrica sobre la unión de apixabán a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

Apixabán tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis de apixabán administrada a adultos se recuperó aproximadamente el 25 % como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. En adultos, la excreción renal de apixabán suponía aproximadamente el 27 % del aclaramiento total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y preclínicos, respectivamente.

En adultos, apixabán tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida de aproximadamente 12 horas. En pacientes pediátricos, apixabán tiene un aclaramiento total aparente de alrededor de 3,0 l/h.

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

Insuficiencia renal

En pacientes pediátricos de ≥ 2 años de edad, la insuficiencia renal grave se define como una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 30 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal (SC). En el estudio CV185325, en pacientes de menos de 2 años de edad, los umbrales que definen la insuficiencia renal grave por sexo y edad postnatal se resumen en la Tabla 5 a continuación; cada uno corresponde a una TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2 de SC para pacientes de ≥ 2 años.

Tabla 5: Umbrales de elegibilidad para la TFGe para el estudio CV185325

Edad postnatal (sexo)	Rango de referencia de la TFG (ml/min/1,73 m^2)	Umbral de elegibilidad para la TFGe*
1 semana (varones y mujeres)	41 ± 15	≥ 8
2-8 semanas (varones y mujeres)	66 ± 25	≥ 12
> 8 semanas a < 2 años (varones y mujeres)	96 ± 22	≥ 22
2-12 años (varones y mujeres)	133 ± 27	≥ 30
13-17 años (varones)	140 ± 30	≥ 30
13-17 años (mujeres)	126 ± 22	≥ 30

* Umbral de elegibilidad para la participación en el estudio CV185325, en el que la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) se calculó según la ecuación de Schwartz actualizada (Schwartz, GJ *et al*., CJASN 2009). Este umbral por protocolo correspondía a la TFGe por debajo de la cual un paciente prospectivo se consideraba que tenía una "función renal inadecuada" que impedía la participación en el estudio CV185325. Cada umbral se definió como una TFGe < 30 % de 1 desviación estándar (DE) por debajo del rango de referencia de la TFG para la edad y el sexo. Los valores del umbral para pacientes < 2 años de edad corresponde a una TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2, la definición convencional de insuficiencia renal grave en pacientes > 2 años de edad.

Los pacientes pediátricos con tasas de filtración glomerular ≤ 55 ml/min/1,73 m^2 no participaron en el estudio CV185325, aunque sí que fueron aptos aquellos que tenían niveles leves o moderados de insuficiencia renal (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m^2 de SC). Según los datos en adultos y los datos limitados en todos los pacientes pediátricos tratados con apixabán, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve o moderada. El tratamiento con apixabán no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.2 y 4.4).

En adultos, la insuficiencia renal no causó ningún impacto sobre la concentración máxima de apixabán. Se observó un aumento de la exposición de apixabán 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 apixabán (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 apixabán.

En sujetos adultos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de apixabán 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 apixabán inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixabán, disminuyó en un 14 % el AUC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un aclaramiento de apixabán de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixabán.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

En un estudio en adultos que comparaba 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, con una puntuación de Child Pugh adultos 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 apixabán 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.

Sexo

No se han estudiado las diferencias relacionadas con el sexo en las propiedades farmacocinéticas en pacientes pediátricos.

En adultos, la exposición a apixabán fue aproximadamente un 18 % más alta en mujeres que en hombres.

Origen étnico y raza

No se han estudiado las diferencias relacionadas con el origen étnico y la raza en las propiedades farmacocinéticas en pacientes pediátricos.

Peso corporal

La administración de apixabán a pacientes pediátricos se basa en una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal.

En adultos, cuando se compara con la exposición a apixabán 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

En adultos, se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) entre la concentración plasmática de apixabán y diversas variables PD (actividad anti-Factor Xa [AAX], INR, tiempo de protrombina, TTPa) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 0,5 a 50 mg). De forma similar, los resultados de la evaluación PK/PD pediátrica de apixabán indican una relación lineal entre la concentración de apixabán y AAX. Esto concuerda con la relación en adultos documentada previamente.

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 embriofetal, 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 apixabán 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.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del granulado

Lactosa
Celulosa microcristalina (E460)
Croscarmelosa sódica (E468)
Laurilsulfato sódico (E487)
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.

Una vez mezclada con agua, fórmula para lactantes o zumo de manzana, la mezcla líquida debe utilizarse en el plazo de 2 horas.

La mezcla con puré de manzana debe utilizarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobre de papel de aluminio a prueba de niños con 1 unidad de granulado recubierto de 0,5 mg.
Sobre de papel de aluminio a prueba de niños con 3 unidades de granulado recubierto de 0,5 mg.
Sobre de papel de aluminio a prueba de niños con 4 unidades de granulado recubierto de 0,5 mg.

Cada caja contiene 28 sobres.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

En las instrucciones de uso se proporcionan instrucciones detalladas para la preparación y administración de la dosis.

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/691/017
EU/1/11/691/018
EU/1/11/691/019

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: 11 de enero de 2021

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 https://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

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irlanda

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 (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs 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 sus subsiguientes actualizaciones publicadas 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 titular de la autorización de comercialización (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 TAC se debe asegurar de que en todos los Estados miembros en los que se comercializa Eliquis, todos los profesionales sanitarios, pacientes y cuidadores de pacientes pediátricos que reciban Eliquis tengan acceso a la Tarjeta para el Paciente (proporcionada con cada envase del medicamento).

Elementos clave de la Tarjeta para el paciente:

- 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 para el 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
apixabán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

comprimidos recubiertos con película

10 comprimidos recubiertos con película
20 comprimidos recubiertos con película
56 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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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
EU/1/11/691/020

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

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 CARACTERES 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
apixabán

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
apixabán

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
apixabán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de apixabán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

comprimidos recubiertos con película

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
100 x1 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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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

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 CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER 5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eliquis 5 mg comprimidos
apixabán

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 QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR Y ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eliquis 0,15 mg granulado en cápsulas para abrir
apixabán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula para abrir contiene 0,15 mg de apixabán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en cápsulas para abrir
28 cápsulas para abrir

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto y las instrucciones de uso antes de utilizar este medicamento.
No tragar la cápsula para abrir. Abrir y mezclar el contenido con líquido.
Para uso por vía oral tras la reconstitución

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/691/016 (28 cápsulas para abrir que contienen granulado)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Caja exterior: Eliquis 0,15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS - 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR PARA SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eliquis 0,5 mg granulado recubierto en sobre
apixabán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de 0,5 mg contiene una unidad de granulado recubierto de 0,5 mg de apixabán

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado recubierto en sobre
28 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto y las instrucciones de uso antes de utilizar este medicamento.
Para uso por vía oral tras la reconstitución

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/691/017 (28 sobres, cada sobre contiene 1 unidad de granulado recubierto)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Eliquis 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS - 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Eliquis 0,5 mg granulado recubierto
apixabán
vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BMS/Pfizer EEIG

4. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

5. NÚMERO DE LOTE

Lote

6. OTROS

1 unidad de granulado (0,5 mg)

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR PARA SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eliquis 1,5 mg granulado recubierto en sobre
apixabán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de 1,5 mg contiene 3 unidades de granulado recubierto de 0,5 mg de apixabán

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado recubierto en sobre
28 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto y las instrucciones de uso antes de utilizar este medicamento.
Para uso por vía oral tras la reconstitución

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/691/018 (28 sobres, cada sobre contiene 3 unidades de granulado recubierto)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Eliquis 1,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS - 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Eliquis 1,5 mg granulado recubierto
apixabán
vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BMS/Pfizer EEIG

4. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

5. NÚMERO DE LOTE

Lote

6. OTROS

3 unidades de granulado (1,5 mg)

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR PARA SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eliquis 2 mg granulado recubierto en sobre
apixabán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de 2,0 mg contiene 4 unidades de granulado recubierto de 0,5 mg de apixabán

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado recubierto en sobre
28 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto y las instrucciones de uso antes de utilizar este medicamento.
Para uso por vía oral tras la reconstitución

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/691/019 (28 sobres, cada sobre contiene 4 unidades de granulado recubierto)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Eliquis 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS - 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Eliquis 2 mg granulado recubierto
apixabán
vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BMS/Pfizer EEIG

4. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

5. NÚMERO DE LOTE

Lote

6. OTROS

4 unidades de granulado (2 mg)

TARJETA PARA EL PACIENTE

Eliquis (apixabán)

Tarjeta para el paciente

Usted/el niño/el cuidador deben llevar siempre consigo esta tarjeta

Muestre esta tarjeta al farmacéutico, dentista y cualquier otro profesional sanitario antes de un tratamiento.

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

Por favor, complete esta sección o pídale al médico que la complete
Nombre:
Fecha de nacimiento:
Indicación:
Peso:
Dosis: mg dos veces al día
Nombre del médico:
Número de teléfono del médico:

Información para pacientes/cuidadores
- Tome/administre Eliquis de forma regular siguiendo las instrucciones. Si olvidó una dosis de la mañana, tómela/adminístrela en cuanto se acuerde y puede tomarla/administrarla junto con la dosis de la noche. Si se olvida una dosis de la noche, solo puede tomarla/administrarla durante esa misma noche. No tome/administre dos dosis a la mañana siguiente, sino que siga tomando/administrando el medicamento al día siguiente como de costumbre dos veces al día según lo recomendado.
- No interrumpa el tratamiento con Eliquis sin hablar primero con el médico, porque usted/el paciente estaría en riesgo de sufrir un ictus, un coágulo de sangre u otras complicaciones.
- Eliquis ayuda a hacer la 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 usted/el paciente necesita someterse a una cirugía u otro procedimiento invasivo, informe al médico que usted/el paciente está tomando Eliquis.

{MMM AAAA}

Información para profesionales sanitarios
- Eliquis (apixabán) 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 apixabán. 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.
  Está disponible en adultos un agente para revertir la actividad anti-factor Xa de apixabán; no obstante, no se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (consultar la ficha técnica de andexanet alfa).

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película
apixabán

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 apixabán 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.

Eliquis se usa en niños de 28 días hasta menos de 18 años de edad para tratar los coágulos de sangre y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en las venas y los vasos sanguíneos de los pulmones.

Para la dosis recomendada apropiada para el peso corporal, ver sección 3.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Eliquis

No tome Eliquis si
- **es alérgico** a apixabán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- **sangra excesivamente;**
- 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**);
- padece una **enfermedad del hígado** que aumente el riesgo de sangrado (coagulopatía hepática);
- está **tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre** (p. ej., warfarina, rivaroxaban, dabigatrán o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante, mientras tenga una vía arterial o venosa y sea tratado con heparina para mantener esa vía abierta, o cuando se le inserte un tubo en un vaso sanguíneo (ablación por catéter) para tratar un ritmo cardiaco irregular (arritmia).

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**;
  - Este medicamento 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 este medicamento;
- 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.

Tenga especial cuidado con Eliquis
- si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolipídico (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre), informe a su médico para que decida si puede ser necesario modificar el tratamiento.

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 este medicamento en niños y adolescentes con un peso corporal inferior a 35 kg.

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** (p. ej., ketoconazol, etc.);
- algunos **medicamentos antivirales para el VIH/SIDA** (p. ej., ritonavir);
- otros **medicamentos para reducir la coagulación de la sangre** (p. ej., enoxaparina, etc.);
- **antiinflamatorios** o **medicamentos para aliviar el dolor** (p. ej., 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** (p. ej., diltiazem);
- **antidepresivos** llamados **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** o **inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina**.

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** (p. ej., 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** (p. ej., 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, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

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

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 este medicamento.

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) y sodio
Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a ciertos azúcares, hable con él antes de tomar este medicamento.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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, p. ej., 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 (p. ej., 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.

Uso en niños y adolescentes

Para el tratamiento de los coágulos de sangre y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en las venas y los vasos sanguíneos de los pulmones.

Siga exactamente las instrucciones de toma o administración de este medicamento indicadas por el médico o el farmacéutico suyo o del niño. En caso de duda, consulte al médico, farmacéutico o enfermero suyo o del niño.

Trate de tomar o administrar la dosis a la misma hora cada día para conseguir un mejor efecto del tratamiento.

La dosis de Eliquis depende del peso corporal y será el médico quien la calcule.
La dosis recomendada para niños y adolescentes con un peso de al menos 35 kg es de **cuatro comprimidos** de Eliquis **2,5 mg** dos veces al día durante los primeros 7 días, por ejemplo, cuatro comprimidos por la mañana y cuatro por la noche.
Después de 7 días la dosis recomendada es de **dos comprimidos** de Eliquis **2,5 mg** dos veces al día, por ejemplo, dos comprimidos por la mañana y dos por la noche.

Para progenitores y cuidadores: observe al niño para asegurarse de que se toma la dosis completa.

Es importante respetar las visitas programadas al médico, ya que puede ser necesario ajustar la dosis en función de los cambios de peso.

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 (p. ej., 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 contiene un antagonista de la vitamina K (p. ej., 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 contiene un antagonista de la vitamina K. Su médico necesitará realizarle análisis de sangre e indicarle cuando dejar de tomar Eliquis.

Pacientes sometidos a cardioversión
Si su latido cardíaco necesita ser recuperado mediante un proceso llamado cardioversión, tome este medicamento en los momentos que su médico le indique para prevenir coágulos de sangre en los vasos sanguíneos del cerebro y otros vasos sanguíneos del cuerpo.

Si toma más Eliquis del que debe
Informe inmediatamente a su médico si ha tomado una dosis mayor que la dosis recetada de este medicamento. 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, transfusiones de sangre, u otros tratamientos que puedan revertir la actividad anti-factor Xa.

Si olvidó tomar Eliquis
- Si olvidó una dosis de la mañana, tómela en cuanto se acuerde y puede tomarla junto con la dosis de la noche.
- Si se olvida una dosis de la noche, solo puede tomarla durante esa misma noche. No tome dos dosis a la mañana siguiente, sino que siga tomando el medicamento al día siguiente como de costumbre dos veces al día según lo recomendado.

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 este medicamento 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, este medicamento 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 este medicamento 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:
  - hematoma e hinchazón;
- Náuseas (malestar general).

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:
  - después de su operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración), o en el lugar de inyección;
  - del estómago, del intestino o sangre roja/brillante en las heces;
  - sangre en la orina;
  - de la nariz;
  - vaginal;
- 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;
- Pérdida de cabello.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Sangrado:
  - en el cerebro o la columna vertebral;
  - en los pulmones o la garganta;
  - en la boca;
  - en el abdomen o el espacio detrás de la cavidad abdominal;
  - hemorroidal;
  - pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina;
- Erupción cutánea que puede formar ampollas y parecerse a pequeñas dianas (puntos oscuros en el centro rodeados de un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor) (*eritema multiforme*);
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede causar erupción cutánea, aparición de puntos rojos redondos y lisos bajo la superficie de la piel o hematomas.
- Sangrado en el riñón, a veces con presencia de sangre en la orina, lo que provoca la incapacidad de los riñones para funcionar correctamente (nefropatía relacionada con anticoagulantes).

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 o intestino;
  - del recto;
  - sangre en la orina;
  - de la nariz;
  - de las encías;
  - hematoma e hinchazón;
- Anemia, que puede causar cansancio o palidez;
- Presión arterial baja que puede producir desvanecimiento o latido de corazón más rápido;
- Náuseas (malestar general);
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
  - un aumento en la gamma glutamil transferasa (GGT).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Sangrado:
  - en el cerebro o la columna vertebral;
  - en la boca o tos con sangre;
  - en el abdomen, o vagina;
  - sangre brillante/roja en las heces;
  - sangrado después de su operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración) o en el lugar de inyección;
  - hemorroidal;
  - pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina;
- Disminución del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación);

- 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;
- Erupción cutánea;
- Picor;
- Pérdida de cabello;
- 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;
  - dentro del espacio detrás de la cavidad abdominal;
  - en un músculo.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)
- Erupción cutánea que puede formar ampollas y parecerse a pequeñas dianas (puntos oscuros en el centro rodeados de un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor) (*eritema multiforme*).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede causar erupción cutánea, aparición de puntos rojos redondos y lisos bajo la superficie de la piel o hematomas.
- Sangrado en el riñón, a veces con presencia de sangre en la orina, lo que provoca la incapacidad de los riñones para funcionar correctamente (nefropatía relacionada con anticoagulantes).

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;
  - hematoma e hinchazón;
  - del estómago, del intestino o del recto;
  - en la boca;
  - vaginal;
- Anemia, que puede causar cansancio o palidez;
- Disminución del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación);
- Náuseas (malestar general);
- Erupción cutánea;
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
  - un aumento en la gamma glutamil transferasa (GGT) o alanina aminotransferasa (GPT).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Presión arterial baja que puede producir desvanecimiento o latido de corazón más rápido
- Sangrado:
  - en los ojos;
  - en la boca o tos con sangre;
  - sangre brillante/roja en las heces;
  - pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina;
  - sangrado después de su operación, que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración); o en el lugar de inyección;
  - hemorroidal;
  - en un músculo;
- Picor;
- Pérdida de cabello;
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que pueden producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. **Contacte con su médico inmediatamente** si sufre cualquiera de estos síntomas.
- 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.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- Sangrado:
  - en el cerebro o la columna vertebral;
  - en los pulmones.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Sangrado:
  - en el abdomen o el espacio detrás de la cavidad abdominal.
- Erupción cutánea que puede formar ampollas y parecerse a pequeñas dianas (puntos oscuros en el centro rodeados de un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor) (*eritema multiforme*);
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede causar erupción cutánea, aparición de puntos rojos redondos y lisos bajo la superficie de la piel o hematomas.
- Sangrado en el riñón, a veces con presencia de sangre en la orina, lo que provoca la incapacidad de los riñones para funcionar correctamente (nefropatía relacionada con anticoagulantes).

Efectos adversos adicionales en niños y adolescentes

Informe inmediatamente al médico del niño si observa cualquiera de estos síntomas:
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que puede producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. Estos efectos adversos son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).

En general, los efectos adversos observados en niños y adolescentes tratados con Eliquis eran de tipo similar a los observados en adultos y eran principalmente de intensidad leve a moderada. Los efectos adversos que se observaron con más frecuencia en niños y adolescentes fueron sangrado por la nariz y sangrado vaginal anormal.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Sangrado que incluye:
  - vaginal;
  - nasal.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Sangrado que incluye:
  - de las encías;
  - sangre en la orina;
  - hematoma e hinchazón;
  - del intestino o el recto;
  - 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;
- Pérdida de cabello;
- Anemia, que puede causar cansancio o palidez;
- Disminución del número de plaquetas en la sangre del niño (que puede afectar la coagulación);
- Náuseas (malestar general);
- Erupción cutánea;
- Picor;
- Presión arterial baja que puede producir desvanecimiento del niño o que su corazón lata más rápido;
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
  - función anormal del hígado;
  - aumento de algunas enzimas del hígado;
  - aumento de la alanina aminotransferasa (GPT).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Sangrado:
  - en el abdomen o el espacio detrás de la cavidad abdominal;
  - en el estómago;
  - en los ojos;
  - en la boca;
  - hemorroidal;
  - en la boca o tos con sangre;
  - en el cerebro o la columna vertebral;
  - en los pulmones;
  - en un músculo;
- Erupción cutánea que puede formar ampollas y parecerse a pequeñas dianas (puntos oscuros en el centro rodeados de un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor) (*eritema multiforme*);
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede causar erupción cutánea, aparición de puntos rojos redondos y lisos bajo la superficie de la piel o;
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
  - un aumento en la gamma glutamil transferasa (GGT);
  - pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina.
- Sangrado en el riñón, a veces con presencia de sangre en la orina, lo que provoca la incapacidad de los riñones para funcionar correctamente (nefropatía relacionada con anticoagulantes).

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 apixabán. Cada comprimido contiene 2,5 mg de apixabán.
- Los demás componentes son:
  - Núcleo del comprimido: **lactosa** (ver sección 2 "Eliquis contiene lactosa (un tipo de azúcar) y sodio"), celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica (ver sección 2 "Eliquis contiene lactosa (un tipo de azúcar) y sodio"), laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio (E470b);
  - Recubrimiento pelicular: **lactosa monohidrato**, (ver sección 2 "Eliquis contiene lactosa (un tipo de azúcar) y sodio"), 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 6 mm de diámetro), 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, 56, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película.
- También están disponibles blísteres unidosis que se presentan en envases clínicos que contienen 60 x 1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases.

Tarjeta para el Paciente: manejo de la información
Dentro del envase de Eliquis, junto al prospecto, encontrará una Tarjeta para el Paciente o su médico podrá darle una tarjeta similar.
Esta Tarjeta para el 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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Responsable de la fabricación
CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

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

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

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

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

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

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)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
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

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: https://www.ema.europa.eu/.

Prospecto: información para el usuario

Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película
apixabán

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 apixabán 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.

Eliquis se usa en niños de 28 días hasta menos de 18 años de edad para tratar los coágulos de sangre y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en las venas y los vasos sanguíneos de los pulmones.

Para la dosis recomendada apropiada para el peso corporal, ver sección 3.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Eliquis

No tome Eliquis si
- **es alérgico** a apixabán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- **sangra excesivamente;**
- 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**);

- padece una **enfermedad del hígado** que aumente el riesgo de sangrado (coagulopatía hepática);
- está **tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre** (p. ej., warfarina, rivaroxaban, dabigatrán o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante, mientras tenga una vía arterial o venosa y sea tratado con heparina para mantener esa vía abierta, o cuando se le inserte un tubo en un vaso sanguíneo (ablación por catéter) para tratar un ritmo cardiaco irregular (arritmia).

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**;
  - Este medicamento 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 este medicamento;
- 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.

Tenga especial cuidado con Eliquis
- si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolipídico (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre), informe a su médico para que decida si puede ser necesario modificar el tratamiento.

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 este medicamento en niños y adolescentes con un peso corporal inferior a 35 kg.

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** (p. ej., ketoconazol, etc.);
- algunos **medicamentos antivirales para el VIH/SIDA** (p. ej., ritonavir);
- otros **medicamentos para reducir la coagulación de la sangre** (p. ej., enoxaparina, etc.);
- **antiinflamatorios** o **medicamentos para aliviar el dolor** (p. ej., 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** (p. ej., diltiazem);
- **antidepresivos** llamados **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** o **inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina**.

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** (p. ej., 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** (p. ej., 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, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

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

Se desconoce si Eliquis se excreta en la leche humana. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero 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 este medicamento.

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) y sodio
Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a ciertos azúcares, hable con él antes de tomar este medicamento.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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, p. ej., 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 (p. ej., 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 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.

Uso en niños y adolescentes

Para el tratamiento de los coágulos de sangre y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en las venas y los vasos sanguíneos de los pulmones.

Siga exactamente las instrucciones de toma o administración de este medicamento indicadas por el médico o el farmacéutico suyo o del niño. En caso de duda, consulte al médico, farmacéutico o enfermero suyo o del niño.

Trate de tomar o administrar la dosis a la misma hora cada día para conseguir un mejor efecto del tratamiento.

La dosis de Eliquis depende del peso corporal y será el médico quien la calcule.
La dosis recomendada para niños y adolescentes con un peso de al menos 35 kg 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 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 progenitores y cuidadores: observe al niño para asegurarse de que se toma la dosis completa.

Es importante respetar las visitas programadas al médico, ya que puede ser necesario ajustar la dosis en función de los cambios de peso.

<u>Su médico puede cambiar su tratamiento anticoagulante tal como se indica a continuación:</u>

- *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 (p. ej., 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 contiene un antagonista de la vitamina K (p. ej., 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.

Pacientes sometidos a cardioversión

Si su latido cardíaco necesita ser recuperado mediante un proceso llamado cardioversión, tome este medicamento en los momentos que su médico le indique para prevenir coágulos de sangre en los vasos sanguíneos del cerebro y otros vasos sanguíneos del cuerpo.

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, transfusiones de sangre, u otros tratamientos que puedan revertir la actividad anti-factor Xa.

Si olvidó tomar Eliquis

- Si olvidó una dosis de la mañana, tómela en cuanto se acuerde y puede tomarla junto con la dosis de la noche.
- Si se olvida una dosis de la noche, solo puede tomarla durante esa misma noche. No tome dos dosis a la mañana siguiente, sino que siga tomando el medicamento al día siguiente como de costumbre dos veces al día según lo recomendado.

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 este medicamento 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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. El efecto adverso más frecuente de este medicamento 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 o intestino;
  - del recto;
  - sangre en la orina;
  - de la nariz;
  - de las encías;
  - hematoma e hinchazón;
- Anemia, que puede causar cansancio o palidez;
- Presión arterial baja que puede producir desvanecimiento o latido de corazón más rápido;
- Náuseas (malestar general);
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
  - un aumento en la gamma glutamil transferasa (GGT).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Sangrado:
  - en el cerebro o la columna vertebral;
  - en la boca o tos con sangre;
  - en el abdomen, o vagina;
  - sangre brillante/roja en las heces;
  - sangrado después de su operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración) o lugar de inyección;
  - hemorroidal;
  - pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina;
- Disminución del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación);
- 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.
- Erupción cutánea;
- Picor;
- Pérdida de cabello;
- 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;
  - dentro del espacio detrás de la cavidad abdominal;
  - en un músculo.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)
- Erupción cutánea que puede formar ampollas y parecerse a pequeñas dianas (puntos oscuros en el centro rodeados de un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor) (*eritema multiforme*).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede causar erupción cutánea, aparición de puntos rojos redondos y lisos bajo la superficie de la piel o hematomas.
- Sangrado en el riñón, a veces con presencia de sangre en la orina, lo que provoca la incapacidad de los riñones para funcionar correctamente (nefropatía relacionada con anticoagulantes).

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;
  - hematoma e hinchazón;
  - del estómago, del intestino o del recto;
  - en la boca;
  - vaginal;
- Anemia, que puede causar cansancio o palidez;
- Disminución del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación);
- Náuseas (malestar general);
- Erupción cutánea;
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
  - un aumento en la gamma glutamil transferasa (GGT) o alanina aminotransferasa (GPT).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Presión arterial baja que puede producir desvanecimiento o latido de corazón más rápido;
- Sangrado:
  - en los ojos;
  - en la boca o tos con sangre;
  - sangre brillante/roja en las heces;
  - pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina;
  - 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;
  - hemorroidal;
  - en un músculo;
- Picor;
- Pérdida de cabello;
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que pueden producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. **Contacte con su médico inmediatamente** si sufre cualquiera de estos síntomas;
- 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.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- Sangrado:
  - en el cerebro o la columna vertebral;
  - en los pulmones.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Sangrado:
  - en el abdomen o el espacio detrás de la cavidad abdominal.
- Erupción cutánea que puede formar ampollas y parecerse a pequeñas dianas (puntos oscuros en el centro rodeados de un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor) (*eritema multiforme*);
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede causar erupción cutánea, aparición de puntos rojos redondos y lisos bajo la superficie de la piel o hematomas.
- Sangrado en el riñón, a veces con presencia de sangre en la orina, lo que provoca la incapacidad de los riñones para funcionar correctamente (nefropatía relacionada con anticoagulantes).

Efectos adversos adicionales en niños y adolescentes

Informe inmediatamente al médico del niño si observa cualquiera de estos síntomas:
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que puede producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. Estos efectos adversos son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).

En general, los efectos adversos observados en niños y adolescentes tratados con Eliquis eran de tipo similar a los observados en adultos y principalmente de intensidad leve a moderada. Los efectos adversos que se observaron con más frecuencia en niños y adolescentes fueron sangrado por la nariz y sangrado vaginal anormal.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Sangrado que incluye:
  - vaginal;
  - nasal.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Sangrado que incluye:
  - de las encías;
  - sangre en la orina;
  - hematoma e hinchazón;
  - del intestino o el recto;
  - 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;
- Pérdida de cabello;
- Anemia, que puede causar cansancio o palidez;
- Disminución del número de plaquetas en la sangre del niño (que puede afectar la coagulación);
- Náuseas (malestar general);
- Erupción cutánea;
- Picor;
- Presión arterial baja que puede producir desvanecimiento del niño o que su corazón lata más rápido
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
  - función anormal del hígado;
  - aumento de algunas enzimas del hígado;
  - aumento de la alanina aminotransferasa (GPT).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Sangrado:
  - en el abdomen o el espacio detrás de la cavidad abdominal;
  - en el estómago;
  - en los ojos;
  - en la boca;

  - hemorroidal;
  - en la boca o tos con sangre;
  - en el cerebro o la columna vertebral;
  - en los pulmones;
  - en un músculo;
- Erupción cutánea que puede formar ampollas y parecerse a pequeñas dianas (puntos oscuros en el centro rodeados de un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor) (*eritema multiforme*);
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede causar erupción cutánea, aparición de puntos rojos redondos y lisos bajo la superficie de la piel o;
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
  - un aumento en la gamma glutamil transferasa (GGT);
  - pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina.
- Sangrado en el riñón, a veces con presencia de sangre en la orina, lo que provoca la incapacidad de los riñones para funcionar correctamente (nefropatía relacionada con anticoagulantes).

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 apixabán. Cada comprimido contiene 5 mg de apixabán.
- Los demás componentes son:
  - Núcleo del comprimido: **lactosa** (ver sección 2 "Eliquis contiene lactosa (un tipo de azúcar) y sodio"), celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica (ver sección 2 "Eliquis contiene lactosa (un tipo de azúcar) y sodio"), laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio (E470b);
  - Recubrimiento pelicular: **lactosa monohidrato (ver sección 2 "Eliquis contiene lactosa (un tipo de azúcar) y sodio")**, 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 (10 mm x 5 mm), 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 unidosis que se presentan en envases clínicos que contienen 100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases.

Tarjeta para el Paciente: manejo de la información
Dentro del envase de Eliquis, junto al prospecto, encontrará una Tarjeta para el Paciente o su médico podrá darle una tarjeta similar.
Esta Tarjeta para el 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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Responsable de la fabricación
CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

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

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

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

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

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

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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

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
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

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: https://www.ema.europa.eu/.

Prospecto: información para el usuario

Eliquis 0,15 mg granulado en cápsulas para abrir
apixabán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted. Este prospecto va destinado al paciente ("usted") y al progenitor o cuidador encargado de administrar este medicamento al niño.
- 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 administrar Eliquis
3. Cómo administrar 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 apixabán 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 niños de 28 días hasta menos de 18 años de edad para tratar los coágulos de sangre y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en las venas y los vasos sanguíneos de los pulmones.

Para la dosis recomendada apropiada para el peso corporal, ver sección 3.

2. Qué necesita saber antes de empezar a administrar Eliquis

No administre Eliquis si
- **el niño es alérgico** a apixabán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- **el niño sangra excesivamente**;
- el niño tiene una **enfermedad en un órgano** del cuerpo que aumenta el riesgo de sangrado grave (como **una úlcera activa o reciente** del estómago o intestino, o **hemorragia cerebral reciente**);
- el niño padece una **enfermedad del hígado** que aumente el riesgo de sangrado (coagulopatía hepática);
- **el niño está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre** (p. ej., warfarina, rivaroxaban, dabigatrán o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante, mientras tenga una vía arterial o venosa y sea tratado con heparina para mantener esa vía abierta, o cuando se le inserte un tubo en un vaso sanguíneo (ablación por catéter) para tratar un ritmo cardiaco irregular (arritmia).

Advertencias y precauciones
Informe al médico, farmacéutico o enfermero del niño antes de administrar este medicamento si el niño 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;
- una **enfermedad renal grave o si el niño está sometido a diálisis**;
- un **problema de hígado o historial de problemas de hígado**;
  - Este medicamento 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), el médico del niño le indicará que deje pasar un mínimo de 5 horas después de retirar el catéter antes de administrar este medicamento;
- si el niño lleva una prótesis **valvular cardiaca**;
- si el médico del niño determina que la presión arterial del niño es inestable o tiene previsto recibir otro tratamiento o ser sometido a una cirugía para extraer el coágulo de sangre de los pulmones.

Tenga especial cuidado con Eliquis
- si sabe que el niño padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolipídico (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre), informe al médico del niño para que decida si puede ser necesario modificar el tratamiento.

Si el niño necesita una intervención quirúrgica o un proceso que pueda provocar un sangrado, el médico del niño le indicará suspender temporalmente la administración de este medicamento durante un tiempo. Si no está seguro de si una intervención puede provocar un sangrado, consulte al médico del niño.

Niños y adolescentes
Eliquis granulado en cápsula para abrir es para su uso en niños con un peso de 4 kg a 5 kg para tratar los coágulos de sangre y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en las venas. No hay suficiente información sobre su uso en niños y adolescentes en otras indicaciones.

Uso de Eliquis con otros medicamentos
Informe al médico, farmacéutico o enfermero del niño si este 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. El médico del niño decidirá si debe ser tratado con Eliquis si está tomando estos medicamentos y si el niño 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** (p. ej., ketoconazol, etc.);
- algunos **medicamentos antivirales para el VIH/SIDA** (p. ej., ritonavir);
- otros **medicamentos para reducir la coagulación de la sangre** (p. ej., enoxaparina, etc.);
- **antiinflamatorios** o **medicamentos para aliviar el dolor** (p. ej., ácido acetilsalicílico o naproxeno);
- **medicamentos para la presión arterial alta o problemas de corazón** (p. ej., diltiazem);
- **antidepresivos** llamados **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** o **inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina**.

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** (p. ej., 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** (p. ej., rifampicina).

Embarazo y lactancia
Si la adolescente está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte al médico, farmacéutico o enfermero de la adolescente antes de utilizar este medicamento.

Se desconocen los efectos de Eliquis sobre el embarazo y el feto. No debe administrar este medicamento si la adolescente está embarazada. **Informe inmediatamente al médico de la adolescente** si se queda embarazada mientras toma este medicamento.

Las adolescentes que tengan el período pueden experimentar un sangrado menstrual más abundante con Eliquis. Póngase en contacto con el médico de la niña si tiene cualquier pregunta.

Se desconoce si Eliquis se excreta en la leche materna. Consulte al médico, farmacéutico o enfermero de la adolescente antes de administrar este medicamento a la adolescente si está en periodo de lactancia. Le aconsejarán si la adolescente debe interrumpir la lactancia mientras esté recibiendo Eliquis o si debe dejar de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas
Eliquis no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Eliquis contiene sacarosa
Si el médico del niño le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de administrar este medicamento al niño.

3. Cómo administrar Eliquis

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por el médico o el farmacéutico del niño. En caso de duda, consulte al médico, farmacéutico o enfermero del niño.

Dosificación

Trate de administrar la dosis a la misma hora cada día para conseguir un mejor efecto del tratamiento.

Si el niño tiene dificultades para tragar, se le puede administrar la mezcla líquida a través de una sonda de gastrostomía o nasogástrica. Hable con el médico sobre otras formas de administrar Eliquis.

Puesto que la dosis de Eliquis se basa en el peso corporal, es importante respetar las visitas programadas al médico, ya que puede ser necesario ajustar la dosis en función de los cambios de peso. Esto garantizará que el niño reciba la dosis correcta de Eliquis. El médico puede ajustar la dosis del niño cuando sea necesario. A continuación puede ver la tabla que utilizará el médico. No ajuste la dosis usted mismo.

Tabla 1: Dosis recomendada para Eliquis en niños

	Días 1-7		Día 8 y posteriores	
Peso corporal (kg)	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
De 4 a < 5	0,6 mg dos veces al día	1,2 mg	0,3 mg dos veces al día	0,6 mg
De 5 a < 6	1 mg dos veces al día	2 mg	0,5 mg dos veces al día	1 mg
De 6 a < 9	2 mg dos veces al día	4 mg	1 mg dos veces al día	2 mg

	Días 1-7		Día 8 y posteriores	
Peso corporal (kg)	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
De 9 a < 12	3 mg dos veces al día	6 mg	1,5 mg dos veces al día	3 mg
De 12 a < 18	4 mg dos veces al día	8 mg	2 mg dos veces al día	4 mg
De 18 a < 25	6 mg dos veces al día	12 mg	3 mg dos veces al día	6 mg
De 25 a < 35	8 mg dos veces al día	16 mg	4 mg dos veces al día	8 mg
≥ 35	10 mg dos veces al día	20 mg	5 mg dos veces al día	10 mg

Observe al niño para asegurarse de que se toma la dosis completa. Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

Si el niño escupe la dosis o vomita:
- si no han transcurrido más de 30 minutos desde la toma de la dosis, repita la dosis.
- si han transcurrido más de 30 minutos desde la toma de la dosis, no repita la dosis. Continúe administrando la siguiente dosis de Eliquis a la siguiente hora programada. Póngase en contacto con el médico si el niño escupe la dosis o vomita repetidamente después de tomar Eliquis,

El médico del niño debe cambiar el tratamiento anticoagulante como sigue:
- *Cambio de medicamentos anticoagulantes a Eliquis*

Deje de administrar medicamentos anticoagulantes. Inicie el tratamiento con Eliquis en el momento que el niño 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 (p. ej., warfarina) a Eliquis*

Deje de administrar el medicamento que contiene un antagonista de la vitamina K. El médico del niño necesitará realizarle análisis de sangre y le indicará cuando empezar a administrar Eliquis.

Si administra al niño más Eliquis del que debe

Informe inmediatamente al médico del niño si ha administrado al niño una dosis mayor que la dosis recetada de este medicamento. Lleve el envase del medicamento al médico, aunque no quede medicamento.

Si administra al niño más Eliquis que la dosis recomendada, puede aumentar el riesgo de sangrado. Si ocurre una hemorragia, pueden ser necesarias una cirugía, transfusiones de sangre, u otros tratamientos que puedan revertir la actividad anti-factor Xa.

Si olvidó administrar Eliquis al niño
- Si olvidó una dosis de la mañana, adminístresela al niño en cuanto se acuerde y puede administrarla junto con la dosis de la noche.
- Si se olvida una dosis de la noche, solo puede administrarla durante esa misma noche. No administre dos dosis a la mañana siguiente, sino que siga administrando el medicamento al día siguiente como de costumbre dos veces al día según lo recomendado.

Si olvidó administrar al niño más de una dosis de Eliquis, pregunte al médico, farmacéutico o enfermero del niño qué hacer.

Si el niño interrumpe el tratamiento con Eliquis
No interrumpa la administración de este medicamento sin hablar primero con el médico del niño, porque el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre puede ser mayor si el niño interrumpe el tratamiento demasiado pronto.

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

4. Posibles efectos adversos

- **Informe inmediatamente al médico del niño** si observa cualquiera de estos síntomas:
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que puede producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. Estos efectos adversos son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. En la tabla siguiente se enumeran los efectos adversos conocidos de apixabán para tratar los coágulos de sangre y prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecen en las venas o en la sangre. En general, los efectos adversos observados en niños y adolescentes tratados con Eliquis eran de tipo similar a los observados en adultos y principalmente de intensidad leve a moderada. Los efectos adversos que se observaron con más frecuencia en niños y adolescentes fueron sangrado por la nariz y sangrado vaginal anormal.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Sangrado que incluye:
  - vaginal;
  - nasal.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Sangrado que incluye:
  - de las encías;
  - sangre en la orina;
  - hematoma e hinchazón;
  - del intestino o el recto;
  - 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;
- Pérdida de cabello;
- Anemia, que puede causar cansancio o palidez;
- Disminución del número de plaquetas en la sangre del niño (que puede afectar la coagulación);
- Náuseas (malestar general);
- Erupción cutánea;
- Picor;
- Presión arterial baja que puede producir desvanecimiento del niño o que su corazón lata más rápido;
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
  - función anormal del hígado;
  - aumento de algunas enzimas del hígado;
  - aumento de la alanina aminotransferasa (GPT).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Sangrado:
  - en el abdomen o el espacio detrás de la cavidad abdominal;
  - en el estómago;
  - en los ojos;

  - en la boca;
  - hemorroidal;
  - en la boca o tos con sangre;
  - en el cerebro o la columna vertebral;
  - en los pulmones;
  - en un músculo;
- Erupción cutánea que puede formar ampollas y parecerse a pequeñas dianas (puntos oscuros en el centro rodeados de un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor) (*eritema multiforme*);
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede causar erupción cutánea, aparición de puntos rojos redondos y lisos bajo la superficie de la piel o;
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
  - un aumento en la gamma glutamil transferasa (GGT);
  - pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina.
- Sangrado en el riñón, a veces con presencia de sangre en la orina, lo que provoca la incapacidad de los riñones para funcionar correctamente (nefropatía relacionada con anticoagulantes).

Comunicación de efectos adversos
Si el niño experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico, farmacéutico o enfermero del niño, incluso si se trata de 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 frasco, 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 apixabán. Cada cápsula para abrir contiene 0,15 mg de apixabán.
- Los demás componentes son:
  - Granulado: hipromelosa (E464), esferas de azúcar (compuestas de jarabe de azúcar, almidón de maíz [E1450] y sacarosa). Ver sección 2 "Eliquis contiene sacarosa".
    - Cubierta de la cápsula: gelatina (E441), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172).
    - Tinta de impresión negra: goma shellac (E904), propilenglicol (E1520), óxido de hierro negro.

Aspecto del producto y contenido del envase
El granulado es de color blanco a blanquecino y se presentan en cápsulas que se pueden abrir (las cápsulas no se deben tragar enteras).

Las cápsulas tiene un cuerpo transparente y una tapa opaca amarilla.

Eliquis está disponible en frascos, dentro de una caja. Cada frasco contiene 28 cápsulas para abrir.

Tarjeta para el Paciente: manejo de la información
Dentro del envase de Eliquis, junto al prospecto, encontrará una Tarjeta para el Paciente o el médico del niño podrá darle una tarjeta similar.

Esta Tarjeta para el Paciente incluye información útil para el niño y avisará a otros médicos de que el niño está en tratamiento con Eliquis. **Esta tarjeta debe estar en todo momento con el niño o con su cuidador.**

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:
   - Peso:
   - Dosis: .....mg dos veces al día
   - Nombre del médico:
   - Número de teléfono del médico:
4. Pliegue la tarjeta y procure que esté con el niño en todo momento

Titular de la autorización de comercialización
Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Responsable de la fabricación
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

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

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

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

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

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

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)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
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

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

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: https://www.ema.europa.eu/.

INSTRUCCIONES DE USO DE ELIQUIS 0,15 MG GRANULADO EN CÁPSULAS PARA ABRIR

Información importante:

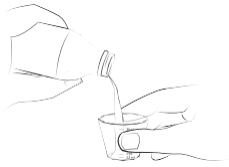
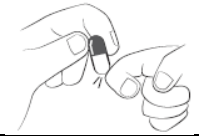
- **Si desea más información sobre Eliquis, consulte el prospecto o hable con su médico.**
- **En el caso de pacientes con restricciones de líquidos, el volumen de fórmula o de agua no debe reducirse por debajo de 2,5 ml.**

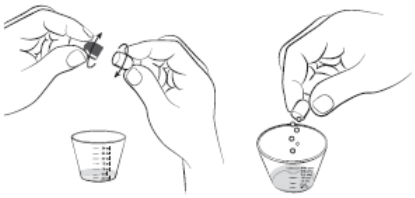
Preparación de la dosis usando granulado en cápsulas para abrir

LEA LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES ANTES DE PREPARAR Y ADMINISTRAR LA DOSIS.

Para administrar este medicamento, necesitará un vaso para medicamento, una jeringa para administración oral y una cucharilla (para mezclar). Si es necesario, puede conseguir estos artículos en la farmacia.

Método para preparar la mezcla LÍQUIDA de granulado en cápsulas para abrir

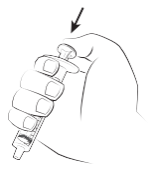
❑ **PASO 1: Prepare el material necesario** • **Lávese y séquese** las manos. • **Limpie y prepare una superficie de trabajo lisa.** • **Reúna** el material necesario: o Cápsulas para abrir (compruebe en la prescripción el número de cápsulas para abrir que debe usar por dosis) o Jeringa oral (para administrar el medicamento al lactante) o Vaso para medicamento (para mezclar el medicamento) o Cucharilla o **Líquido para la mezcla** (utilice **fórmula para lactantes o agua)**	Cápsulas para abrir Líquido para la mezcla: utilice fórmula para lactantes o agua Cucharilla Vaso para medicamento Jeringa oral
❑ **PASO 2: Añada líquido al vaso para medicamento** • **Añada aproximadamente 5 ml (una cucharadita)** de líquido al vaso para medicamento. ***Advertencia: Para asegurar que se administra la dosis completa, NO eche el medicamento en un biberón.***	
❑ **PASO 3: Dé unos golpecitos en la cápsula para abrir**	

• **Sujete** la cápsula para abrir por el extremo de color. • **Dé unos golpecitos** en el extremo transparente para que el medicamento caiga en dicho extremo transparente.	
❑ **PASO 4: Abra la cápsula para abrir y vierta el medicamento en el vaso** • **Sujete** la cápsula para abrir sobre el vaso para medicamento. • **Gire** ambos extremos de la cápsula para abrir y sepárelos lentamente. • **Vierta** el contenido de la cápsula para abrir en el líquido. • **Compruebe** las cubiertas de la cápsula para abrir para asegurarse de que están completamente vacías.	
❑ **PASO 5: Mezclado** • **Sujete** el vaso para medicamento con una mano. • **Agite** el medicamento en el líquido con ayuda de una cucharilla. • **Continúe agitando** hasta que se disuelva el medicamento. El medicamento debe disolverse rápidamente y tendrá un aspecto turbio.	

❑ **PASO 6: Administre el medicamento**

Este proceso se realiza en <u>2-partes</u> para asegurarse de que se administra TODO el medicamento.
<u>Siga tanto la parte 1 como la parte 2</u>

<u>Parte 1:</u> <u>Aspire TODA la mezcla líquida con la jeringa oral y administre todo el medicamento de la jeringa.</u>

EMPUJE el émbolo	**Aspire TODA la mezcla líquida de modo que no quede medicamento en el vaso**	**Administre LENTAMENTE todo el medicamento de la jeringa**
		

Parte 2: Repita el proceso para asegurarse de que se administra cualquier resto de medicamento que quede del siguiente modo:

Añada aproximadamente 5 ml (una cucharadita) MÁS de líquido al vaso para medicamento	**Agite LENTAMENTE el líquido con una cucharilla**	**EMPUJE el émbolo**	**Aspire TODA la mezcla líquida de modo que no quede medicamento en el vaso**	**Administre LENTAMENTE todo el medicamento de la jeringa**

❑ **PASO 7: Lave el material**

- **Tire** la cápsula para abrir vacía.
- Lave el exterior y el interior de la jeringa con agua.
- Lave el vaso para medicamento y la cucharilla.

Asegúrese de administrar el medicamento inmediatamente o, a lo sumo, en el plazo de 2 horas desde su preparación.

Prospecto: información para el usuario

Eliquis 0,5 mg granulado recubierto en sobre
Eliquis 1,5 mg granulado recubierto en sobre
Eliquis 2 mg granulado recubierto en sobre

apixabán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a administrar este medicamento porque contiene información importante para usted. Este prospecto va destinado al paciente ("usted") y al progenitor o cuidador encargado de administrar este medicamento al niño.
- 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 administrar Eliquis
3. Cómo administrar 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 apixabán 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 niños de 28 días hasta menos de 18 años de edad para tratar los coágulos de sangre y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en las venas y los vasos sanguíneos de los pulmones.

Para la dosis recomendada apropiada para el peso corporal, ver sección 3.

2. Qué necesita saber antes de empezar a administrar Eliquis

No administre Eliquis si
- **el niño es alérgico** a apixabán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- **el niño sangra excesivamente**;
- el niño tiene una **enfermedad en un órgano** del cuerpo que aumenta el riesgo de sangrado grave (como **una úlcera activa o reciente** del estómago o intestino, o **hemorragia cerebral reciente**);
- el niño padece una **enfermedad del hígado** que aumente el riesgo de sangrado (coagulopatía hepática);
- **el niño está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre** (p. ej., warfarina, rivaroxaban, dabigatrán o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante, mientras tenga una vía arterial o venosa y sea tratado con heparina para mantener esa vía abierta, o cuando se le inserte un tubo en un vaso sanguíneo (ablación por catéter) para tratar un ritmo cardiaco irregular (arritmia).

Advertencias y precauciones
Informe al médico, farmacéutico o enfermero del niño antes de administrar este medicamento si el niño 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;
- **enfermedad renal grave o si el niño está sometido a diálisis;**
- un **problema de hígado o historial de problemas de hígado**;
  - Este medicamento 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), el médico del niño le indicará que deje pasar un mínimo de 5 horas después de retirar el catéter antes de administrar este medicamento;
- si el niño lleva una prótesis **valvular cardiaca**;
- si el médico del niño determina que la presión arterial del niño es inestable o tiene previsto recibir otro tratamiento o ser sometido a una cirugía para extraer el coágulo de sangre de los pulmones.

Tenga especial cuidado con Eliquis
- si sabe que el niño padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolipídico (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre), informe al médico del niño para que decida si puede ser necesario modificar el tratamiento.

Si el niño necesita una intervención quirúrgica o un proceso que pueda provocar un sangrado, el médico del niño le indicará suspender temporalmente la administración de este medicamento durante un tiempo. Si no está seguro de si una intervención puede provocar un sangrado, consulte al médico del niño.

Niños y adolescentes
Eliquis granulado recubierto en sobre es para su uso en niños con un peso de 5 kg a menos 35 kg para tratar los coágulos de sangre y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en las venas. No hay suficiente información sobre su uso en niños y adolescentes en otras indicaciones.

Uso de Eliquis con otros medicamentos
Informe al médico, farmacéutico o enfermero del niño si este 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. El médico del niño decidirá si debe ser tratado con Eliquis si está tomando estos medicamentos y si el niño 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** (p. ej., ketoconazol, etc.);
- algunos **medicamentos antivirales para el VIH/SIDA** (p. ej., ritonavir);
- otros **medicamentos para reducir la coagulación de la sangre** (p. ej., enoxaparina, etc.);
- **antiinflamatorios** o **medicamentos para aliviar el dolor** (p. ej., ácido acetilsalicílico o naproxeno);
- **medicamentos para la presión arterial alta o problemas de corazón** (p. ej., diltiazem);
- **antidepresivos** llamados **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** o **inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina**.

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** (p. ej., 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** (p. ej., rifampicina).

Embarazo y lactancia
Si la adolescente está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte al médico, farmacéutico o enfermero de la adolescente antes de utilizar este medicamento.

Se desconocen los efectos de Eliquis sobre el embarazo y el feto. No debe administrar este medicamento si la adolescente está embarazada. **Informe inmediatamente al médico de la adolescente** si se queda embarazada mientras toma este medicamento.

Las adolescentes que tengan el período pueden experimentar un sangrado menstrual más abundante con Eliquis. Póngase en contacto con el médico de la niña si tiene cualquier pregunta.

Se desconoce si Eliquis se excreta en la leche materna. Consulte al médico, farmacéutico o enfermero de la adolescente antes de administrar este medicamento a la adolescente si está en periodo de lactancia. Le aconsejarán si la adolescente debe interrumpir la lactancia mientras esté recibiendo Eliquis o si debe dejar de tomar este medicamento.

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) y sodio
Si el médico del niño le ha dicho que tiene una intolerancia a ciertos azúcares, hable con él antes de administrar este medicamento al niño.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de gránulado recubierto; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo administrar Eliquis

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por el médico o el farmacéutico del niño. En caso de duda, consulte al médico, farmacéutico o enfermero del niño.

Dosificación

Trate de administrar la dosis a la misma hora cada día para conseguir un mejor efecto del tratamiento.

Si el niño tiene dificultades para tragar, se le puede administrar la mezcla líquida a través de una sonda de gastrostomía o nasogástrica. Hable con el médico sobre otras formas de administrar Eliquis.

Puesto que la dosis de Eliquis se basa en el peso corporal, es importante respetar las visitas programadas al médico, ya que puede ser necesario ajustar la dosis en función de los cambios de peso. Esto garantizará que el niño reciba la dosis correcta de Eliquis. El médico puede ajustar la dosis del niño cuando sea necesario. A continuación puede ver la tabla que utilizará el médico. No ajuste la dosis usted mismo.

Tabla 1: Dosis recomendada para Eliquis en niños

	Días 1-7		Día 8 y posteriores	
Peso corporal (kg)	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
De 4 a < 5	0,6 mg dos veces al día	1,2 mg	0,3 mg dos veces al día	0,6 mg
De 5 a < 6	1 mg dos veces al día	2 mg	0,5 mg dos veces al día	1 mg

	Días 1-7		Día 8 y posteriores	
Peso corporal (kg)	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
De 6 a < 9	2 mg dos veces al día	4 mg	1 mg dos veces al día	2 mg
De 9 a < 12	3 mg dos veces al día	6 mg	1,5 mg dos veces al día	3 mg
De 12 a < 18	4 mg dos veces al día	8 mg	2 mg dos veces al día	4 mg
De 18 a < 25	6 mg dos veces al día	12 mg	3 mg dos veces al día	6 mg
De 25 a < 35	8 mg dos veces al día	16 mg	4 mg dos veces al día	8 mg
≥ 35	10 mg dos veces al día	20 mg	5 mg dos veces al día	10 mg

Observe al niño para asegurarse de que se toma la dosis completa. Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

Si el niño escupe la dosis o vomita:
- si no han transcurrido más de 30 minutos desde la toma de la dosis, repita la dosis.
- si han transcurrido más de 30 minutos desde la toma de la dosis, no repita la dosis. Continúe administrando la siguiente dosis de Eliquis a la siguiente hora programada. Póngase en contacto con el médico si el niño escupe la dosis o vomita repetidamente después de tomar Eliquis,

El médico del niño debe cambiar el tratamiento anticoagulante como sigue:
- *Cambio de medicamentos anticoagulantes a Eliquis*

Deje de administrar medicamentos anticoagulantes. Inicie el tratamiento con Eliquis en el momento que el niño 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 (p. ej., warfarina) a Eliquis*

Deje de administrar el medicamento que contiene un antagonista de la vitamina K. El médico del niño necesitará realizarle análisis de sangre y le indicará cuando empezar a administrar Eliquis.

Si administra al niño más Eliquis del que debe

Informe inmediatamente al médico del niño si ha administrado al niño una dosis mayor que la dosis recetada de este medicamento. Lleve el envase del medicamento al médico, aunque no quede medicamento.

Si administra al niño más Eliquis que la dosis recomendada, puede aumentar el riesgo de sangrado. Si ocurre una hemorragia, pueden ser necesarias una cirugía, transfusiones de sangre, u otros tratamientos que puedan revertir la actividad anti-factor Xa.

Si olvidó administrar Eliquis al niño
- Si olvidó una dosis de la mañana, adminístresela al niño en cuanto se acuerde y puede administrarla junto con la dosis de la noche.
- Si se olvida una dosis de la noche, solo puede administrarla durante esa misma noche. No administre dos dosis a la mañana siguiente, sino que siga administrando el medicamento al día siguiente como de costumbre dos veces al día según lo recomendado.

Si olvidó administrar al niño más de una dosis de Eliquis, pregunte al médico, farmacéutico o enfermero del niño qué hacer.

Si el niño interrumpe el tratamiento con Eliquis
No interrumpa la administración de este medicamento sin hablar primero con el médico del niño, porque el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre puede ser mayor si el niño interrumpe el tratamiento demasiado pronto.

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

4. Posibles efectos adversos

- **Informe inmediatamente al médico del niño** si observa cualquiera de estos síntomas:
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que puede producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. Estos efectos adversos son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. En la tabla siguiente se enumeran los efectos adversos conocidos de apixabán para tratar los coágulos de sangre y prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecen en las venas o en la sangre. En general, los efectos adversos observados en niños y adolescentes tratados con Eliquis eran de tipo similar a los observados en adultos y principalmente de intensidad leve a moderada. Los efectos adversos que se observaron con más frecuencia en niños y adolescentes fueron sangrado por la nariz y sangrado vaginal anormal.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Sangrado que incluye:
  - vaginal;
  - nasal.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Sangrado que incluye:
  - de las encías;
  - sangre en la orina;
  - hematoma e hinchazón;
  - del intestino o el recto;
  - 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;
- Pérdida de cabello;
- Anemia, que puede causar cansancio o palidez;
- Disminución del número de plaquetas en la sangre del niño (que puede afectar la coagulación);
- Náuseas (malestar general);
- Erupción cutánea;
- Picor;
- Presión arterial baja que puede producir desvanecimiento del niño o que su corazón lata más rápido;
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
  - función anormal del hígado;
  - aumento de algunas enzimas del hígado;
  - aumento de la alanina aminotransferasa (GPT).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Sangrado:
  - en el abdomen o el espacio detrás de la cavidad abdominal;
  - en el estómago;
  - en los ojos;
  - en la boca;
  - hemorroidal;
  - en la boca o tos con sangre;
  - en el cerebro o la columna vertebral;
  - en los pulmones;
  - en un músculo;
- Erupción cutánea que puede formar ampollas y parecerse a pequeñas dianas (puntos oscuros en el centro rodeados de un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor) (*eritema multiforme*);
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede causar erupción cutánea, aparición de puntos rojos redondos y lisos bajo la superficie de la piel o hematomas. Los análisis de sangre pueden mostrar:
  - un aumento en la gamma glutamil transferasa (GGT);
  - pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina.
- Sangrado en el riñón, a veces con presencia de sangre en la orina, lo que provoca la incapacidad de los riñones para funcionar correctamente (nefropatía relacionada con anticoagulantes).

Comunicación de efectos adversos
Si el niño experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico, farmacéutico o enfermero del niño, incluso si se trata de 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 sobre, 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 apixabán. Cada sobre contiene 0,5 mg, 1,5 mg o 2 mg de apixabán.
- Los demás componentes son:
  - Núcleo del granulado: **lactosa** (ver sección 2 "Eliquis contiene lactosa (un tipo de azúcar) y sodio"), celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica (ver sección 2 "Eliquis contiene lactosa (un tipo de azúcar) y sodio"), laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio (E470b);
  - Recubrimiento pelicular: lactosa monohidrato, (ver sección 2 "Eliquis contiene lactosa (un tipo de azúcar) y sodio") hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), triacetin, óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase
0,5 mg granulado redondo recubierto rosa en sobres de 0,5 mg, 1,5 mg y 2 mg

- Cada sobre de aluminio contiene una unidad de granulado recubierto de 0,5 mg
- Cada sobre de aluminio contiene tres unidades de granulado recubierto de 0,5 mg
- Cada sobre de aluminio contiene cuatro unidades de granulado recubierto de 0,5 mg

Cada caja contiene 28 sobres.

Tarjeta para el Paciente: manejo de la información
Dentro del envase de Eliquis, junto al prospecto, encontrará una Tarjeta para el Paciente o el médico del niño podrá darle una tarjeta similar.

Esta Tarjeta para el Paciente incluye información útil para el niño y avisará a otros médicos de que está en tratamiento con Eliquis. **Esta tarjeta debe estar en todo momento con el niño o con su cuidador.**
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 al médico del niño que las complete:
   - Nombre:
   - Fecha de nacimiento:
   - Indicación:
   - Peso:
   - Dosis:.....mg dos veces al día
   - Nombre del médico:
   - Número de teléfono del médico:
4. Pliegue la tarjeta y procure que esté con el niño en todo momento

Titular de la autorización de comercialización
Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Responsable de la fabricación
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

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

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

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

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)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
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

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: https://www.ema.europa.eu/.

INSTRUCCIONES PARA EL USO DE ELIQUIS GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE

Información importante:

- **Si desea más información sobre Eliquis, consulte el prospecto o hable con su médico.**
- **En el caso de pacientes con restricciones de líquidos, el volumen de fórmula o de agua no debe reducirse por debajo de 2,5 ml.**

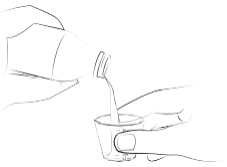
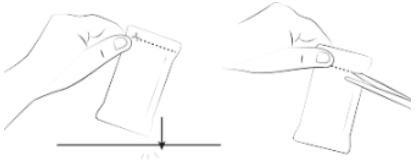
Preparación de la dosis usando sobres

LEA LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES ANTES DE PREPARAR Y ADMINISTRAR LA DOSIS.

Puede mezclar y administrar este medicamento de dos formas:
- Método con **LÍQUIDO** usando una jeringa oral, **o**
- Método con **ALIMENTO** usando un pequeño bol y un cuchara.

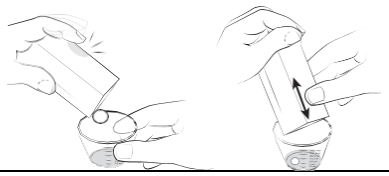
Para administrar este medicamento, necesitará un vaso para medicamento y una jeringa para administración oral (mezcla LÍQUIDA) **o** un vaso y una cucharilla (mezcla con ALIMENTO). Si es necesario, puede conseguir estos artículos en la farmacia.

Método de mezcla LÍQUIDA para sobres

❑ **PASO 1: Prepare el material necesario** • **Lávese y séquese** las manos. • **Limpie y prepare una superficie de trabajo lisa.** • **Reúna** el material necesario: o **Sobres** (compruebe en la etiqueta de la prescripción el número de sobres que el médico ha prescrito que use por dosis) o Jeringa oral (para administrar el medicamento) o Vaso para medicamento (para mezclar el medicamento) o Cucharilla (para mezclar el medicamento) o Tijeras pequeñas (para abrir el sobre) o **Líquido para la mezcla** (utilice **fórmula para lactantes, agua o zumo de manzana)**	Sobre Cucharilla Vaso para medicamento Jeringa oral Tijeras pequeñas
❑ **PASO 2: Añada líquido al vaso para medicamento** • **Añada aproximadamente 10 ml (2 cucharaditas)** de líquido al vaso para medicamento. ***Advertencia: Para asegurar que se administra la dosis completa, NO eche el medicamento en un biberón.***	
❑ **PASO 3: Dé unos golpecitos y abra el sobre** • **Dé unos golpecitos** al sobre para que el granulado recubierto del interior vaya al fondo. • **Corte** por la línea de puntos del sobre para abrirlo.	

❑ **PASO 4: Vacíe el sobre**

- **Vacíe** el granulado recubierto del sobre en el vaso para medicamento.
- **Pase** los dedos por el sobre para sacar todo el granulado recubierto.

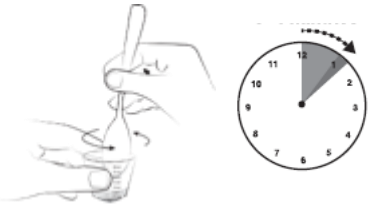


❑ **PASO 5: Mezclado**

- **Sujete** el vaso para medicamento con una mano y utilice una cucharilla para agitar y triturar el medicamento.
- **Agite hasta <u>disolverlo</u> por completo**. Esto debería llevar de 5 a 7 minutos.

La disolución es importante para la correcta administración de la dosis.

5-7 minutos

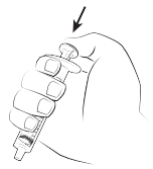


❑ **PASO 6: Administre el medicamento**

Este proceso se realiza en <u>2 partes</u> para asegurar que se administra TODO el medicamento.
<u>Siga tanto la parte 1 como la parte 2</u>

<u>Parte 1:</u> Aspire TODA la mezcla líquida con la jeringa oral y administre todo el medicamento de la jeringa.

EMPUJE el émbolo



Aspire TODA la mezcla líquida de modo que no quede medicamento en el vaso

Administre LENTAMENTE todo el medicamento de la jeringa

<u>Parte 2:</u> Repita el proceso para asegurarse de que se administra cualquier resto de medicamento que quede del siguiente modo:

Añada aproximadamente 5 ml (una cucharadita) MÁS de líquido al vaso para medicamento

Agite LENTAMENTE el líquido con una cucharilla

EMPUJE el émbolo

Aspire TODA la mezcla líquida de modo que no quede medicamento en el vaso

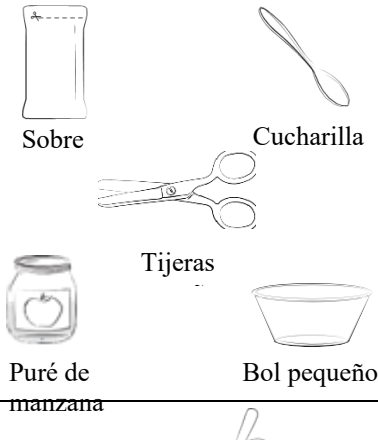
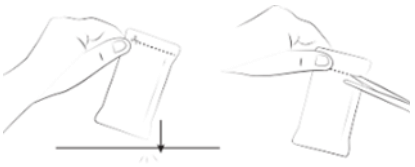
Administre LENTAMENTE todo el medicamento de la jeringa

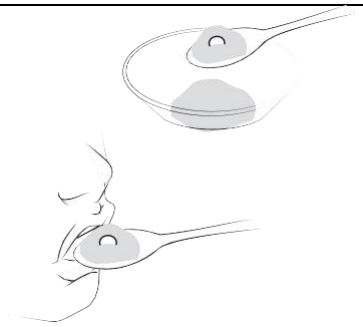
❑ **PASO 7: Lave el material**

- **Tire** el sobre vacío.
- Lave el exterior y el interior de la jeringa con agua.
- Lave el vaso para medicamento y la cucharilla.

Asegúrese de administrar el medicamento inmediatamente o, a lo sumo, en el plazo de 2 horas desde su preparación.

Método de mezcla en COMIDA para sobres

❑ **PASO 1: Prepare el material necesario** • **Lávese y séquese** las manos. • **Limpie y prepare una superficie de trabajo lisa.** • **Reúna** el material necesario: o **Sobres** (compruebe en la prescripción el número de sobres que el médico ha prescrito que use por dosis) o Bol pequeño (para mezclar el medicamento) o Cucharilla (para mezclar el medicamento) o Tijeras pequeñas (para abrir el sobre) o Puré de manzana	
❑ **PASO 2: Prepare la mezcla** • **Añada aproximadamente 15 ml (1 cucharada)** de alimento al bol.	
❑ **PASO 3: Dé unos golpecitos y abra el sobre** • **Dé unos golpecitos** al sobre para que el granulado recubierto del interior vaya al fondo. • **Corte** por la línea de puntos del sobre para abrirlo.	
❑ **PASO 4: Vacíe el sobre** • **Vacíe** el granulado recubierto del sobre en el bol. • **Pase** los dedos por el sobre para sacar todo el granulado recubierto.	
❑ **PASO 5: Mezclado** • **Sujete** el bol pequeño con una mano y utilice una cucharilla para agitar el granulado recubierto en el puré de manzana. No es necesario que el granulado recubierto se disuelva.	

❑ **PASO 6: Administre el medicamento** • **Administre** la mezcla de alimento y medicamento con la cucharilla. • **Asegúrese de que TODO** el medicamento y el alimento se ha administrado y que no quede nada de medicamento en el bol.	
❑ **PASO 7: Lave el material** • **Tire** el sobre vacío. • Lave el vaso para medicamento, el bol pequeño y la cucharilla.	
Asegúrese de administrar el medicamento inmediatamente.	