Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

Nº Ref.:MT1243277/19

JMC/ANA/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW N° 22633/19

Santiago, 7 de octubre de 2019

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Dinka Joyce Basic Eissler, Responsable Técnico y D. Ricardo Muza Galarce, Representante Legal de Pfizer Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1243277, de fecha de 10 de septiembre de 2019, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al paciente;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 10 de septiembre de 2019, se solicitó modificación del texto del folleto de información al paciente que se señalan en anexo adjunto.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2019091035230572, emitido por Tesorería General de la República con fecha 10 de septiembre de 2019; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta N° 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORÍZASE** el folleto de información al paciente para los productos farmacéuticos que a continuación se señalan, concedidos a Pfizer Chile S.A.

NOMBRE PRODUCTO	
F-20139/18	- ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (APIXABAN)
F-20140/18	- ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg (APIXABAN)

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. GUISELA ZURICH RESZCZYNSKI
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
MINISTRO DE FE
Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

Av. Marathon 1 000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central (56) 22575 51 01
Informaciones (56) 22575 52 01
www.ispch.cl

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (APIXABAN)
(Reg. ISP N° F-20139/18)
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg (APIXABAN)
(Reg. ISP N° F-20140/18)

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento:
- Este folleto contiene información importante acerca de su tratamiento.
- Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o químico farmacéutico.
- Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

1. COMPOSICIÓN

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

Excipientes: ~~Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio. El recubrimiento contiene monohidrato de lactosa, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina y óxido de hierro amarillo (2,5 mg)/rojo (5 mg).~~ **Conforme a última formula aprobada en el registro sanitario.**

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO AUTORIZACIONES
Y REGISTRO SANITARIO
FECHA 07/10/19
N° REF MT1243277/19
N° PROFESIONAL

2. CLASIFICACIÓN

Anticoagulante, inhibidor directo de factor Xa.

3. INDICACIONES

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

Prevención del ictus (accidente cerebrovascular) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus (accidente cerebrovascular) o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia 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 6 información sobre pacientes con EP hemodinámicamente inestables.)

4. DOSIS Y MODO DE EMPLEO

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es:

Posología

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

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 accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV)
La dosis recomendada de apixaban es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral.

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

El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

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

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

Tabla 1:

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

La duración del tratamiento global debe individualizarse después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 6)

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

Cambio de tratamiento
El cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a apixaban (y viceversa) puede hacerse en la siguiente dosis programada (ver sección 8). Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

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

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

Insuficiencia renal

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

- No se requiere ajuste de dosis para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla (estudios de prevención del tromboembolismo venoso, TEVp).

- No se requiere ajuste de dosis para el tratamiento de la TVP, de la EP, ni para la prevención de la TVP y de la EP (tratamiento del tromboembolismo venoso, TEVt).

- Se requiere reducción de dosis para la prevención del ***ictus*** ~~ictus accidente cerebrovascular~~ y de la embolia sistémica en pacientes con FANV y con creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) asociada a una edad ≥ 80 años o a un peso corporal ≤ 60 kg. Dicha reducción se describió anteriormente. En caso de que no existan otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no se requiere una reducción de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver sección 6):

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

- Para la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg dos veces al día.

En pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 mL/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda apixaban (ver sección 6).

Insuficiencia hepática
Eliquis® está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado (ver sección 5).

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 6).

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 sección 6).

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (alanino aminotransferasa (ALT)/Aspartato aminotransaminasa (AST) > 2 x LSN) o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, Eliquis® debe utilizarse con precaución en esta población (ver secciones 6). Antes de iniciar el tratamiento con Eliquis®, se debe medir la función hepática.

Peso corporal
Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver sección 6).

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).

Sexo
No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes de edad avanzada
Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver sección 6).

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).

Pacientes sometidos a ablación por catéter (FANV)
El tratamiento con apixaban se puede continuar en pacientes que requieran una ablación por catéter (ver secciones 5, 6 y 8).

Pacientes que serán sometidos a cardioversión

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (APIXABAN)
(Reg. ISP N° F-20139/18)
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg (APIXABAN)
(Reg. ISP N° F-20140/18)

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

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

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

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

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

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

Forma de administración

Uso oral.
Eliquis® debe ingerirse con agua, con o sin alimentos.

Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de Eliquis® se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5% en agua (G5A), o zumo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral. 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.
Los comprimidos triturados de Eliquis® son estables en agua, G5A, zumo de manzana, y puré de manzana hasta 4 horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (APIXABAN)
(Reg. ISP N° F-20139/18)
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg (APIXABAN)
(Reg. ISP N° F-20140/18)

5. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 1.
- Sangrado activo, clínicamente significativo.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.
- Lesión o afección si se consideran un factor de riesgo significativo para hemorragia grave. Esto puede incluir la actual o reciente ulceración gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; reciente hemorragia intracraneal; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, dabigatrán, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4), cuando heparina no fraccionada se administre a las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular (ver secciones 8 y 9).

6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de hemorragia
Como en el caso de otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman Eliquis® y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de Eliquis® en el caso de una hemorragia grave (ver secciones 9 y 11). Aunque el tratamiento con apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixaban, un ensayo cuantitativo anti-factor Xa puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixaban permita ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

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 5).

El uso concomitante de Eliquis® con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 8).

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

Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante con Eliquis® de otros inhibidores de la agregación plaquetaria (ver sección 8).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (APIXABAN)
(Reg. ISP N° F-20139/18)
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg (APIXABAN)
(Reg. ISP N° F-20140/18)

En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que requieran mono o doble terapia con fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios frente a los potenciales riesgos antes de coadministrar este tratamiento.
En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixaban, de un 1,8% al año a un 3,4% al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año. En este ensayo clínico, hubo un uso limitado (2,1%) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios.

En un ensayo clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente, caracterizados por múltiples comorbilidades 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 (International Society on Thrombosis and Hemostasis) para apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

Uso de agente trombolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo
Hay experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo en pacientes a los que se administró apixaban.

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

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

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

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

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

El tratamiento con Eliquis® debe reiniciarse tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada (ver cardioversión en la sección 4).

Para pacientes con fibrilación auricular que requieran una ablación por catéter, se puede mantener el tratamiento con Eliquis® (ver secciones 5 y 8).

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

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar
Cuando se utiliza la anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede verse aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de Eliquis®. El riesgo también puede verse aumentado por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Debe controlarse frecuentemente la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y un tratamiento urgente. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes o que van a recibir medicamentos anticoagulantes como tromboprofilaxis.

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

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

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

Pacientes con insuficiencia renal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (APIXABAN)
(Reg. ISP N° F-20139/18)
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg (APIXABAN)
(Reg. ISP N° F-20140/18)

Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min), lo que puede llevar un riesgo aumentado de sangrado. Para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min) (ver sección 4).

Para la prevención del accidente cerebrovascular 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 apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día (ver sección 4).

En pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 mL/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixaban no está recomendado (ver sección 4).

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática
Eliquis® está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección 5).

No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) (ver sección 4).

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

Interacción con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la P-glicoproteína (P-gp)
No se recomienda el uso de Eliquis® en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición a apixaban (ver sección 8) o aumentarla aún más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixaban (por ejemplo insuficiencia renal grave).

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

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

En los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp se aplican las siguientes recomendaciones (ver sección 8):

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

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

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

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

Información acerca de los excipientes
Eliquis® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

7. EMBARAZO Y LACTANCIA

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

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

Fertilidad
En los ensayos con animales a los que se les administró apixaban no se observaron efectos sobre la fertilidad.

8. INTERACCIONES

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

No se recomienda el uso de Eliquis® en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como los antimicóticos azólicos (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir) (ver sección 6).

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

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

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

No se recomienda apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, ya que la eficacia puede verse comprometida (ver sección 6).

Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria, ISRSs, IRSNs y AINEs
Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando se administre heparina no fraccionada a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular (ver sección 5).

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

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

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

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

A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con apixaban. Eliquis® se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con ISRSs, IRSNs o AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se notificó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la administración triple de apixaban, AAS y clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo (ver sección 6).

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

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

Efecto de apixaban sobre otros medicamentos
Los ensayos *in vitro* de apixaban no mostraron ningún efecto 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. Apixaban no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 μM. Por lo tanto, no es de esperar que apixaban altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de la P-gp.

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

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

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

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

Carbón activado
La administración de carbón activado reduce la exposición a apixaban (ver sección 11).

9. REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue del 24,3% en el estudio de apixaban frente a warfarina y de un 9,6% en el estudio de

apixaban frente a ácido acetilsalicílico. En el estudio de apixaban frente a warfarina, la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado GI superior, sangrado GI inferior, y sangrado rectal) con apixaban fue de 0,76%/año. La incidencia de sangrado intraocular mayor ISTH con apixaban fue 0,18%/año.

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

Tabla de reacciones adversas

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (APIXABAN)
(Reg. ISP N° F-20139/18)
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg (APIXABAN)
(Reg. ISP N° F-20140/18)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)**	**Prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)**	**Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVt)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad, edema alérgico y anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia cerebral†	Desconocidas	Poco frecuentes	Raras
Trastornos oculares			
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares			
Hemorragia, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Desconocidas	Poco frecuentes	Desconocidas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Desconocidas	Raras	Raras
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia bucal	Desconocidas	Poco frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Desconocidas	Raras	Desconocidas
Trastornos hepatobiliares			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg (APIXABAN)
(Reg. ISP N° F-20139/18)
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg (APIXABAN)
(Reg. ISP N° F-20140/18)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)**	**Prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)**	**Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVt)**
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Gamma- glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alanino aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	Desconocidas	Poco frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Sangrado en sitio de aplicación	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias			
Sangre oculta en heces positiva	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma del vaso en el sitio de la punción y hemorragia en el sitio del catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión (incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia operatoria	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia traumática	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

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

El uso de Eliquis® puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, lo que puede producir anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia (ver sección 6)

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

Si nota usted algún efecto indeseable que no se mencione en este prospecto, por favor consulte a su médico o químico-farmacéutico.

10. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

11. SOBREDOSIS

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

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

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

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

considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

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

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

Documento Referencia utilizado para la actualización: EU-SmPC Efectivo el 24Jun2019

No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico
No recomiende este medicamento a otra persona
Manténgase fuera del alcance de los niños

Para mayor información acerca de ELIQUIS® comprimidos recubiertos, favor contactarse con el Departamento Médico de Pfizer Chile S.A., teléfono: 2-22412035.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE