

XGF/PRS/jcs
Nº Ref.:MT587392/14

**MODIFICA A BRISTOL - MYERS SQUIBB DE CHILE,
RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO ELIQUIS
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg (APIXABÁN),
REGISTRO SANITARIO Nº F-20140/13**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 25906/14
Santiago, 23 de diciembre de 2014

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de PFIZER CHILE S.A., por cuenta de BRISTOL - MYERS SQUIBB DE CHILE, por la que solicita **aprobación de nueva indicación terapéutica** para el producto farmacéutico **ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg (APIXABÁN)**, registro sanitario Nº F-20140/13; el acuerdo de la Octava Sesión de Comisión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos, de fecha 24 de octubre de 2014; el Informe Técnico respectivo;

CONSIDERANDO: Que ha sido demostrada la eficacia y seguridad de esta especialidad farmacéutica en la nueva indicación aprobada; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94º y 102º 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 y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- APRUÉBASE **nueva indicación terapéutica** para el producto farmacéutico **ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg (APIXABÁN)**, registro sanitario Nº **F-20140/13**, inscrito a nombre de **BRISTOL - MYERS SQUIBB DE CHILE**.

La nueva indicación terapéutica aprobada consiste en: "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."

2.- Los folletos de información al profesional y al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente resolución.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
ELIQUIS Comprimidos Recubiertos 5 mg
APIXABAN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto ~~con película~~ contiene 5,0 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 rojo.~~ (colocar listado cualitativo de excipientes, según lo autorizado en registro sanitario)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Prevención del ictus (accidente cerebro vascular) 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 cerebro vascular) o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (\geq Clase 2 escala NYHA).

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

4.2 Posología y forma de administraciónPosología

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

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

Reducción de dosis

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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 Eliquis 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 Eliquis 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 Eliquis 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la Tabla 1 a continuación (ver también sección 5.1)

Tabla 1:

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

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

Dosis omitidas

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

Cambio de tratamiento

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

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

Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Eliquis, discontinue el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e inicie el tratamiento con Eliquis cuando la Ratio Internacional Normalizado (INR) sea $< 2,0$.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg***Cambio de tratamiento con Eliquis a antagonistas de la vitamina K (AVK)*

Cuando cambie el tratamiento con Eliquis a tratamiento con AVK, continúe con la administración de Eliquis durante al menos dos días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración de Eliquis con AVK, mida el INR antes de la próxima dosis programada de Eliquis. Continúe la coadministración de Eliquis y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$.

Insuficiencia renal

~~Debido a la ausencia de experiencia clínica en pacientes con aclaramiento de creatinina <15 mL/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no se recomienda apixaban en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).~~

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver secciones 4.4 y 5.2):

- Para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban debe usarse con precaución;

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

Los pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromoles/L) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día.

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 secciones 4.4 y 5.2).

~~Los pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día.~~

~~Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min) deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día.~~

Insuficiencia hepática

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

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

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

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

Ref.: MT587392/14

Reg. I.S.P. N° F-20140/13

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**Peso corporal

Tratamiento/prevencción de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

Tratamiento/prevencción de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

Cardioversión (FANV)

Los pacientes pueden continuar con apixaban mientras están siendo cardiovertidos.

Población Pediátrica

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

Forma de administración

Uso oral.

Eliquis debe ingerirse con agua, con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 2.
- Sangrado activo, clínicamente significativo.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección 5.2).
- Lesión o ~~patología~~ 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 heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante ~~de estos a apixaban y viceversa~~ (ver sección 4.2) o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter central venoso o arterial.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**Riesgo de hemorragia

Como en el caso de otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman Eliquis y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de Eliquis en el caso de una hemorragia grave (ver secciones 4.8 y 4.9). Aunque el tratamiento con apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixaban, un ensayo cuantitativo anti-factor Xa puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixaban permita ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia (ver sección 5.1).

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia

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

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

Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico.

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

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

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

En un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo de alto riesgo, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) para apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

Uso de agente trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

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

Pacientes con prótesis valvulares cardíacas

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

Cirugía y procedimientos invasivos

Eliquis 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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

Interrupción temporal

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

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

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

Pacientes con cáncer activo

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

Insuficiencia renal

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

~~Como no hay experiencia clínica en pacientes con aclaramiento de creatinina <15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no se recomienda apixaban en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).~~

~~No es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 4.2 y 5.2).~~

~~Los pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día.~~

~~Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día (ver sección 4.2).~~

Pacientes de edad avanzada

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

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

Peso corporal

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

Insuficiencia hepática

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

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

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

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

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

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

cuando se administraba solamente apixaban. Los inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp deben administrarse con precaución (ver sección 4.5).

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

- Para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP apixaban 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.

Parámetros de laboratorio

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

Información acerca de los excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1.6 veces la C_{max} media de apixaban.

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

Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (por ejemplo diltiazem, naproxeno, amiodarona, verapamilo, y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixaban. De hecho, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1.4 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1.3 veces la C_{max} . Naproxeno (500 mg, en única dosis), un inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, aumentó 1.5 veces y 1.6 veces el AUC medio y la C_{max} de apixaban, respectivamente. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con inhibidores menos potentes del CYP3A4 y/o la P-gp.

Inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54% y 42% en el AUC medio y en la C_{max} , respectivamente. El uso concomitante de apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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, ~~los inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp deben administrarse concomitantemente con precaución (ver sección 4.4)~~ 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 ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. No se recomienda apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, ya que la eficacia puede verse comprometida (ver sección 4.4).

Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria y AINEs

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

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

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

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

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

A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con apixaban. Eliquis se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se notificó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la administración triple de apixaban, AAS y clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo (ver sección 4.4.).

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

Otros tratamientos concomitantes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

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

Efecto de apixaban sobre otros medicamentos

Los ensayos *in vitro* de apixaban no mostraron ningún efecto inhibitor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) y mostraron un bajo efecto inhibitor sobre la actividad del CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixaban no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 μM . Por lo tanto, no es de esperar que apixaban altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de la P-gp.

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

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

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

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

Carbón activado

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaEmbarazo

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

Lactancia

Se desconoce si apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixaban se excreta en la leche. En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno (C_{max} alrededor de 8, AUC alrededor de 30),

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos y lactantes.

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas**Resumen del perfil de seguridad**

La seguridad de apixaban se ha investigado en 4 ensayos clínicos fase III incluyendo más de 15.000 pacientes: más de 11.000 pacientes en estudios FANV y más de 4.000 pacientes en el tratamiento del TEV (VTEt) estudios, para un total de exposición promedio de 1,7 años y 221 días, respectivamente (ver sección 5.1).

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

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

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

~~La seguridad de apixaban se ha investigado en 11.886 pacientes incluidos en estudios de FANV, tratados con una exposición total media al fármaco de 1,7 años.~~

~~En los dos estudios Fase III, el 24,4% (apixaban vs warfarina) y 9,6% (apixaban vs aspirina) de los pacientes, tratados con apixaban (5 mg o 2,5 mg) dos veces al día, presentaron reacciones adversas.~~

~~Las reacciones adversas frecuentes fueron epistaxis, contusión, hematuria, hematomas, hemorragia ocular, y hemorragia gastrointestinal.~~

~~La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue del 24,3% en el estudio de apixaban frente a warfarina y el 9,6% en el estudio de apixaban frente a aspirina (ver sección 5.1).~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

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

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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) tanto para la prevención del TEV como para la FANV para FANV y tratamiento del TEV, respectivamente.

<u>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</u>	<u>Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)</u>	<u>Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTet)</u>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
Hipersensibilidad, (incluyendo rash cutáneo, reacciones anafilácticas y edema alérgico y anafilaxis)	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Hemorragia cerebral, otras hemorragias intra craneales o intra espinales (incluyendo hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, y hematoma espinal)	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>		
Hemorragia ocular incluyendo hemorragia conjuntival	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>		
Otras hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Epistaxis	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio (incluyendo hemorragia pulmonar alveolar, hemorragia laríngea y hemorragia faríngea)	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hematemesis y melena), hemorragia rectal, sangrado gingival	Frecuentes	Frecuentes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

<u>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</u>	<u>Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)</u>	<u>Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTet)</u>
Hemorragia hemorroidal, hematoquecia , hemorragia bucal	Poco frecuentes	-
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Raras	-
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Erupción cutánea	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
Hematuria	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Sangrado en sitio de aplicación	Poco frecuentes	-
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Sangre oculta en heces positiva	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia traumática, hemorragia post-operatoria, hemorragia en el lugar de la incisión	Poco frecuentes	Poco frecuentes

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 4.4 y sección 5.1).

4.9 Sobredosis

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

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

En voluntarios sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixaban redujo la AUC media de apixaban en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto en la Cmax. La semivida de eliminación de apixaban disminuyó

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF02

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Los efectos farmacodinámicos de apixaban reflejan el mecanismo de acción (inhibición del factor Xa). Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixaban prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Los cambios observados en estas pruebas de coagulación con el uso de la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. No se recomiendan para evaluar los efectos farmacodinámicos de apixaban.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

apixaban. La relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-factor Xa de apixaban es aproximadamente lineal en un amplio rango de dosis de apixaban. ~~y la precisión del ensayo Rotachrom está dentro de los límites aceptables para el uso en laboratorio clínico. Cuando se mide a través de la actividad anti-factor Xa, los cambios de concentraciones de apixaban observados tras administrar distintas dosis están mejor correlacionados y son menos variables que cuando se mide con las pruebas de coagulación.~~

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

Tabla 3: Exposición y Actividad anti-Factor Xa en estado estacionario

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

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

~~En pacientes con fibrilación auricular (FA), la actividad anti-factor Xa pico y valle en estado estacionario con dosis de 5 mg de apixaban dos veces al día es de 2,55 UI (percentil 5/95 1,36-4,79 UI/ml) y 1,54 UI/ml (percentil 5/95 0,61-3,43 UI/ml), respectivamente. En pacientes con FA que cumplen los criterios para una reducción de dosis a 2,5 mg dos veces al día, los valores anti-factor Xa pico y valle son 1,84 UI/ml (percentil 5/95 1,02-3,29 UI/ml) y 1,18 UI/ml (percentil 5/95 0,51-2,42 UI/ml), respectivamente.~~

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

Eficacia clínica y seguridad

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

En el programa clínico se aleatorizaron un total de 23.799 pacientes (ARISTOTLE: apixaban frente a warfarina, AVERROES: apixaban frente a AAS) incluyendo 11.927 aleatorizados a apixaban. El programa se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para la prevención del ictus y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y uno o más factores adicionales de riesgo, tales como:

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

ESTUDIO ARISTOTLE

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

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

En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable primaria de prevención del ictus (hemorrágico o isquémico) y de la embolia sistémica (ver Tabla 42) en comparación con warfarina.

Tabla 42: Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE

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

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

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

Las variables secundarias principales de sangrado mayor y muerte por cualquier causa se ensayaron en una estrategia jerárquica pre-especificada para controlar el error tipo 1 global en el ensayo. También se consiguió una superioridad estadísticamente significativa en las variables secundarias principales, tanto de sangrado mayor como de muerte por cualquier causa (ver Tabla 53). Cuanto mejor es el control en la monitorización del INR, disminuyen los beneficios observados para apixaban en comparación con warfarina en lo relativo a muerte por cualquier causa.

Tabla 53: Variables secundarias en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE

	Apixaban N = 9088	Warfarina N = 9052	Cociente de riesgos (95% IC)	Valor-p
--	------------------------------	-------------------------------	---	----------------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

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

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

† Sangrado no-mayor clínicamente relevante

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

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

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

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

ESTUDIO AVERROES

En el estudio AVERROES un total de 5.598 pacientes considerados por los investigadores como intolerantes a los antagonistas de vitamina K (AVK), fueron aleatorizados al tratamiento con 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados [6,4%], ver sección 4.2) o a AAS. El AAS fue administrado en una dosis diaria de 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%), o 324 mg (6,6%) a criterio del investigador. Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 14 meses. La edad media fue de 69,9 años, el índice CHADS₂ medio fue 2,0 y el 13,6% de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

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

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

En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable de eficacia primaria de prevención de ictus (hemorrágico, isquémico o no especificado) y de la embolia sistémica (ver Tabla 6) en comparación con AAS.

Tabla 6: Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio AVERROES

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

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

† Variable secundaria

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor entre apixaban y AAS (ver Tabla 75).

Tabla 75: Eventos de sangrado en pacientes con fibrilación auricular en el estudio AVERROES

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

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

† Sangrado no-mayor clínicamente relevante

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

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

ESTUDIO AMPLIFY

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

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

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

En el estudio, apixaban demostró ser no-inferior a enoxaparina/warfarina en la variable primaria compuesta por VTE sintomático recurrente adjudicado (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte relacionada con TEV (ver Tabla 8).

Tabla 8: Resultados de eficacia del estudio AMPLIFY

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

renal, extensión del índice de EP, localización del trombo de la TVP, y uso previo de heparina parenteral fue en general consistente.

La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor. En el estudio, apixaban fue estadísticamente superior a enoxaparina/warfarina en la variable principal de seguridad [Riesgo relativo 0,31, 95% de intervalo de confianza (0,17; 0,55), valor-p <0,0001] (ver Tabla 9).

Tabla 9: Resultados de Sangrado en el estudio AMPLIFY

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

El sangrado mayor y sangrado NMCR adjudicados en cualquier lugar del cuerpo fueron por lo general inferiores en el grupo de apixaban cuando se compara con el grupo de enoxaparina/warfarina. Se produjo sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado en 6 (0,2%) pacientes tratados con apixaban y 17 (0,6%) pacientes tratados con enoxaparina/warfarina.

ESTUDIO AMPLIFY-EXT

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

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

En el estudio, ambas dosis de apixaban fueron estadísticamente superiores a placebo en la variable primaria de TEV sintomático recurrente (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte por cualquier causa (ver Tabla 10).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

Tabla 10: Resultados de eficacia del estudio AMPLIFY-EXT

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

¥ Valor-p < 0.0001.

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

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

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

La variable de seguridad primaria fue el sangrado mayor durante el periodo de tratamiento. En el estudio, la incidencia de sangrado mayor para ambas dosis de apixaban no fue estadísticamente distinta de la del placebo. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor, sangrado NMCR, sangrado menor, y todos los tipos de sangrado entre los grupos de tratamiento con apixaban 2,5 mg dos veces al día y placebo (ver Tabla 11).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

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

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

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

Apixaban tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis de apixaban administrada en humanos se recuperó aproximadamente el 25% como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. La excreción renal de apixaban supone aproximadamente el 27% del aclaramiento total. Se observaron

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y no clínicos, respectivamente.

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

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

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

En un ensayo comparando 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, con una puntuación de Child Pugh A de 5 (n=6) y de 6 (n=2) y 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada, con una puntuación de Child Pugh B de 7 (n=6) y de 8 (n=2), con 16 individuos control sanos, ni la farmacocinética ni la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de apixaban se vieron alteradas en los sujetos con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-factor Xa e INR fueron comparables entre los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos.

Pacientes de edad avanzada

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

Sexo

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**Origen étnico y raza

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

Peso corporal

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

Relación farmacocinética / farmacodinámica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Incompatibilidades**

No procede.

6.2 Periodo de validez

~~24 meses~~: (según lo autorizado en el registro sanitario)

6.3 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

6.4 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****FOLLETO DE INFORMACION AL PACIENTE
ELIQUIS Comprimidos Recubiertos 5 mg
APIXABAN**

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5,0 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 rojo.~~ (colocar listado cualitativo de excipientes, según lo autorizado en registro sanitario)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Prevención del ictus (accidente cerebro vascular) 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 cerebro vascular) o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (\geq Clase 2 escala NYHA).

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

4.2 Posología y forma de administraciónPosología

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

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

24 DIC 2014

N° Ref.: MT587392/14
N° Registro: F-20140/13
Firma Profesional: [Firma]

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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

Reducción de dosis

La dosis recomendada de Eliquis es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL (133 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 Eliquis 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 Eliquis 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 Eliquis 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 4.4)

Dosis omitidas

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

Cambio de tratamiento

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg***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, discontinue el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e inicie el tratamiento con Eliquis cuando la Ratio Internacional Normalizado (INR) sea $< 2,0$.

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

Cuando cambie el tratamiento con Eliquis a tratamiento con AVK, continúe con la administración de Eliquis durante al menos dos días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración de Eliquis con AVK, mida el INR antes de la próxima dosis programada de Eliquis. Continúe la coadministración de Eliquis y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$.

Insuficiencia renal

~~Debido a la ausencia de experiencia clínica en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 mL/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no se recomienda apixaban en estos pacientes (ver sección 4.4)~~

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

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

- Para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban debe usarse con precaución;

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

Los pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromoles/L) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día.

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 4.4).

~~Los pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromoles/L) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día.~~

~~Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min) deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día.~~

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 sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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

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

Peso corporal

Tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver sección 4.4).

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

Sexo

No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes de edad avanzada

Tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver sección 4.4).

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

Cardioversión (FANV)

Los pacientes pueden continuar con apixaban mientras están siendo cardiovertidos.

Población Pediátrica

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

Forma de administración

Uso oral.

Eliquis debe ingerirse con agua, con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 2.
- Sangrado activo, clínicamente significativo.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.
- Lesión o ~~patología~~ 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante de estos a apixaban y viceversa (ver sección 4.2) o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter central venoso o arterial.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de hemorragia

Como en el caso de otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman Eliquis y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de Eliquis en el caso de una hemorragia grave (ver secciones 4.8 y 4.9). Aunque el tratamiento con apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixaban, un ensayo cuantitativo anti-factor Xa 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 4.3).

El uso concomitante de Eliquis con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.5). Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico.

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

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

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

En un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo de alto riesgo, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) para apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

Uso de agente trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**Pacientes con prótesis valvulares cardíacas

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

Cirugía y procedimientos invasivos

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

Interrupción temporal

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

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

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

Pacientes con cáncer activo

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

Insuficiencia renal

Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min), lo que puede llevar un riesgo aumentado de sangrado. Para el tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min) (ver sección 4.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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

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

~~Como no hay experiencia clínica en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 mL/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no se recomienda apixaban en estos pacientes (ver sección 4.4).~~

~~No es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 4.4).~~

~~Los pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromoles/L), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día.~~

~~Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min) deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día (ver sección 4.2).~~

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.

Insuficiencia hepática

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

No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) (ver sección 4.4).

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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. ~~Los inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp deben co-administrarse con precaución (ver sección 4.5).~~

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

- Para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP apixaban 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.

Parámetros de laboratorio

Las pruebas de coagulación (p. ej. TP, INR, y 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 malaabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacciónInhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1.6 veces la C_{max} media de apixaban.

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

Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (por ejemplo diltiazem, naproxeno, amiodarona, verapamilo, y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixaban. De hecho, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1.4 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1.3 veces la C_{max} . Naproxeno (500 mg, en única dosis), un

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 veces y 1,6 veces el AUC medio y la C_{max} de apixaban, respectivamente. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con inhibidores menos potentes del CYP3A4 y/o la P-gp.

Inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54% y 42% en el AUC medio y en la C_{max} , respectivamente. El uso concomitante de apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede causar una disminución en la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, ~~los inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp deben administrarse concomitantemente con precaución (ver sección 4.4)~~ 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 ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. No se recomienda apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, ya que la eficacia puede verse comprometida (ver sección 4.4).

Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria y AINEs

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

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

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

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

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

A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con apixaban. Eliquis se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se notificó un aumento

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

significativo en el riesgo de sangrado con la administración triple de apixaban, AAS y clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo (ver sección 4.4.).

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

Otros tratamientos concomitantes

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

Efecto de apixaban sobre otros medicamentos

Los ensayos *in vitro* de apixaban no mostraron ningún efecto inhibitor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) y mostraron un bajo efecto inhibitor sobre la actividad del CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixaban no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 μM . Por lo tanto, no es de esperar que apixaban altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de la P-gp.

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

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

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

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

Carbón activado

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaEmbarazo

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

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversasResumen del perfil de seguridad

La seguridad de apixaban se ha investigado en 4 ensayos clínicos fase III incluyendo más de 15.000 pacientes: más de 11.000 pacientes en estudios FANV y más de 4.000 pacientes en el tratamiento del TEV (VTET) estudios, para un total de exposición promedio de 1,7 años y 221 días, respectivamente (ver sección 5.1).

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

La seguridad de apixaban se ha investigado en 11.886 pacientes incluidos en estudios de FANV, tratados con una exposición total media al fármaco de 1,7 años.

En los dos estudios Fase III, el 24,4% (apixaban vs warfarina) y 9,6% (apixaban vs aspirina) de los pacientes, tratados con apixaban (5 mg o 2,5 mg) dos veces al día, presentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas frecuentes fueron epistaxis, contusión, hematuria, hematomas, hemorragia ocular, y hemorragia gastrointestinal.

La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue del 24,3% en el estudio de apixaban frente a warfarina y el 9,6% en el estudio de apixaban frente a aspirina.

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

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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) tanto para la prevención del TEV como para la FANV para FANV y tratamiento del TEV, respectivamente.

<u>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</u>	<u>Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)</u>	<u>Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTEt)</u>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
Hipersensibilidad, — (incluyendo rash cutáneo, reacciones anafilácticas y edema alérgico y anafilaxis)	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Hemorragia cerebral, otras hemorragias intracraneales o intraespinales (incluyendo hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, y hematoma espinal)	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>		
Hemorragia ocular incluyendo hemorragia conjuntival	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>		
Otras hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

<u>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</u>	<u>Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)</u>	<u>Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTEt)</u>
Epistaxis	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio (incluyendo hemorragia pulmonar alveolar, hemorragia laríngea y hemorragia faríngea)	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hematemesis y melena), hemorragia rectal, sangrado gingival	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal, hematoquecia, hemorragia bucal	Poco frecuentes	-
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Raras	-
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Erupción cutánea	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
Hematuria	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Sangrado en sitio de aplicación	Poco frecuentes	-
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Sangre oculta en heces positiva	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia traumática, hemorragia post-operatoria, hemorragia en el lugar de la incisión	Poco frecuentes	Poco frecuentes

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 4.4)

4.9 Sobredosis

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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

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

Si el sangrado pusiera en peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de factor VIIa recombinante. Sin embargo, 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 AUC de apixaban en un 14% en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), cuando se administró por vía oral una dosis única de 5 mg de apixaban. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Incompatibilidades**

No procede.

6.2 Periodo de validez

~~24 meses~~ (según lo autorizado en el registro sanitario)

6.3 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ELIQUIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

6.4 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
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. Favor contactar a:

MEDICAL INFORMATION

Informacion.medicasa@bms.com

Línea gratuita para Chile: 1230-020-5542