

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes:

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

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

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera:

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

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla:

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

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

El cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a apixaban (y viceversa) puede hacerse en la siguiente dosis programada (ver sección 4.5).

Insuficiencia renal

Debido a la ausencia de datos clínicos 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). Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban aumentan en esta población de pacientes, por lo que apixaban debe utilizarse con precaución 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).

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 enzimas hepáticas elevadas (GOT/GPT >2xLSN) o bilirrubina total $\geq 1,5$ xLSN. Por tanto, ELIQUIS debe utilizarse con precaución en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). Deben determinarse los niveles de GOT como parte de la evaluación pre-operatoria estándar (ver sección 4.4).

Peso corporal

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

Sexo

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

Pacientes mayores de 65 años

No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población Pediátrica

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

Método 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.
- Sangrado activo, clínicamente significativo.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de sangrado (ver sección 5.2).

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 cuadros clínicos con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos; enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa; endocarditis bacteriana; trombocitopenia; trastornos plaquetarios; antecedentes de ictus hemorrágico; hipertensión grave y no controlada; y cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente. Se debe interrumpir la administración de ELIQUIS en el caso de una hemorragia grave (ver secciones 4.8 y 4.9).

Insuficiencia renal

Debido a la ausencia de datos clínicos en los 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).

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban aumentan en esta población de pacientes; por tanto, el apixaban solo o en combinación con ácido acetilsalicílico se debe utilizar con precaución en estos pacientes debido a un mayor riesgo potencial de sangrado (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 5.2).

Pacientes mayores de 65 años

Hay datos limitados de la experiencia clínica con pacientes mayores de 65 años a los que se co-administró ELIQUIS con ácido acetilsalicílico. Esta combinación debe utilizarse con cuidado debido a un mayor riesgo potencial de sangrado.

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 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 enzimas hepáticas elevadas (GOT/GPT >2xLSN) o bilirrubina total \geq 1,5xLSN. Por tanto, ELIQUIS debe utilizarse con precaución en esta población (ver sección 5.2). Deben determinarse los niveles de GOT como parte de la evaluación preoperatoria estándar.

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 aumentar el doble 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 ~50% en la exposición a apixaban. Los inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp deben co-administrarse con precaución (ver sección 4.5).

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia

Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria u otros agentes antitrombóticos con ELIQUIS (ver sección 4.5).

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se utiliza la anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede causar

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

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

Cirugía de fractura de cadera

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

Parámetros de laboratorio

Las pruebas de coagulación (p. ej. 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 con el uso de 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 malaabsorción 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, produjo un aumento de 2 veces en el AUC medio de apixaban y un aumento de 1,6 veces en 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).

Es previsible que las sustancias activas que inhiben moderadamente las vías de eliminación de apixaban, el CYP3A4 y/o la P-gp, aumenten las concentraciones plasmáticas de apixaban en un menor grado. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, produjo un aumento de 1,4 veces en el AUC medio de apixaban y un aumento de 1,3 veces en la C_{max} . Naproxeno (500 mg, en única dosis), un inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, produjo aumentos de 1,5 veces y 1,6 veces en el AUC medio y en la C_{max} media de apixaban, respectivamente. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante de 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} media,

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).

Anticoagulantes

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.

Debido al aumento del riesgo de sangrado, debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver sección 4.4).

Inhibidores de la agregación plaquetaria y AINEs

No hubo interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes cuando se administró apixaban con 325 mg de ácido acetilsalicílico 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 ácido acetilsalicílico una vez al día en ensayos de Fase I no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado, en la agregación plaquetaria, o en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa), en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin apixaban.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, produjo aumentos en el AUC medio y en la C_{max} media de apixaban de 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, ácido acetilsalicílico y clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo. No se recomienda el uso concomitante de ELIQUIS con medicamentos asociados con sangrados graves, como: heparinas no fraccionadas y derivados de la heparina (incluyendo las heparinas de bajo peso molecular (LMWH)), oligosacáridos inhibidores del Factor Xa (por ejemplo, fondaparinux), inhibidores directos de la trombina II (por ejemplo, desirudín), agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo, clopidogrel), dipiridamol, dextrano, sulfpirazona, antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes orales.

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} media 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 inhibitorio sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) y mostraron un bajo efecto inhibitorio 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 el 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

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

Fertilidad

En los ensayos en animales dosificados con apixaban no se observaron efectos sobre la fertilidad. Sin embargo, en las crías hembras de ratas preñadas tratadas con apixaban hubo una disminución en el apareamiento y 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

La seguridad de apixaban se evaluó en un ensayo de Fase II y en tres ensayos de Fase III que incluyeron a 5.924 pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban dos veces al día tras ser sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (cirugía electiva de reemplazo de cadera o reemplazo de rodilla) durante un periodo de hasta 38 días.

En total, el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban dos veces al día presentaron reacciones adversas. Como en el caso de otros anticoagulantes, durante el tratamiento con apixaban pueden aparecer sangrados en presencia de factores de riesgo asociados como lesiones orgánicas con

tendencia a sangrar. Las reacciones adversas frecuentes fueron anemia, hemorragias, contusiones y nauseas. Las reacciones adversas deben interpretarse dentro del entorno quirúrgico.

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas del ensayo de Fase II y de los tres ensayos de Fase III, según la clasificación de sistemas y órganos (MedDRA) y según las frecuencias.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o reemplazo de rodilla

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Anemia (incluyendo anemia post-operatoria y hemorrágica y los respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitopenia (incluyendo disminución del recuento de plaquetas)	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
		Hipersensibilidad
<i>Trastornos oculares</i>		
		Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)
<i>Trastornos vasculares</i>		
Hemorragia (incluyendo hematoma y hemorragia vaginal y uretral)	Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
	Epistaxis	Hemoptisis.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Náuseas	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hematemesis y melena, hematoquecia)	Hemorragia rectal, hemorragia gingival
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		
	Aumento de las transaminasas (incluyendo aumento de alanina aminotransferasa y alanina aminotransferasa anormal), aspartato aminotransferasa elevada, gamma- glutamil transferasa elevada, prueba de función hepática anormal, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica)	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
		Hemorragia muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
	Hematuria (incluyendo los respectivos parámetros de laboratorio)	
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		
Contusión	Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma post-procedimiento, hemorragia de la herida, hematoma del vaso en el sitio de la punción y hemorragia en el sitio del cateter), secreción de la herida, hemorragia en el	

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
	sitio de la incisión (incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia operatoria	

Como en el caso de cualquier anticoagulante, 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) [10 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos] no hubo ninguna reacción adversa clínicamente relevante.

Un ensayo preclínico en perros demostró que la administración de carbono activado hasta 3 horas después de la administración de apixaban redujo la exposición a apixaban. Por lo tanto, puede considerarse el uso de carbono activado en caso de sobredosis por 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 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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: {todavía no asignado}, código ATC : <todavía no asignado>

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 apixaban. La relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-factor Xa de apixaban es 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 correlacionadas y son menos variables que cuando se mide con las pruebas de coagulación.

La actividad anti-factor Xa pico y valle en estado estacionario con dosis de 2,5 mg de apixaban dos veces al día es de 1,3 IU/ml (percentil 5/95 0,67-2,4 IU/ml) y 0,84 IU/ml (percentil 5/95 0,37-1,8 IU/ml), respectivamente, que demuestra una fluctuación de menos de 1,6 veces en la actividad anti-factor Xa máxima a mínima en el intervalo de dosis.

Aunque el tratamiento con apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixaban, el ensayo anti-factor Xa 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

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

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

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

Apixaban demostró una disminución estadísticamente superior en la variable primaria, compuesta por todas las muertes debido a TEV/toda causa, y en la variable TEV Mayor, compuesta por TVP proximal, EP no mortal y muerte relacionada con TEV, comparado con enoxaparina tanto en la cirugía electiva de reemplazo de cadera como en la cirugía electiva de reemplazo de rodilla (ver Tabla 2).

Tabla 2: Resultados de eficacia de los ensayos pivotaes de fase III

Ensayo	ADVANCE-3 (cadera)			ADVANCE-2 (rodilla)		
	Apixaban	Enoxaparina	valor p	Apixaban	Enoxaparina	valor p
Tratamiento de ensayo	2,5 mg po	40 mg sc od		2,5 mg po bid	40 mg sc od	
Dosis	bid					
Duración del tratamiento	35 ± 3 d	35 ± 3 d		12 ± 2 d	12 ± 2 d	

Número total de TEV/toda causa de muerte						
Numero de acontecimientos /sujetos	27/1949	74/1917		147/976	243/997	
Índice de acontecimientos	1,39%	3,86%	<0,0001	15,06%	24,7%	<0,0001
Riesgo Relativo 95% IC	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
TEV Mayor						
Numero de acontecimientos /sujetos	10/2199	25/2195		13/1195	26/1199	
Índice de acontecimientos	0,45%	1,14%	0,0107	1,09%	2,17%	0,0373
Riesgo Relativo 95% IC	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Las variables de seguridad de sangrado mayor, compuesta por sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR), y de todos los sangrados mostraron tasas similares para los pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban en comparación con pacientes tratados con 40 mg de enoxaparina (ver Tabla 3). Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado en el sitio quirúrgico.

Tabla 3: Resultados de sangrado de los ensayos pivotaes de Fase III*

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

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

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

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

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

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

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 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 se metaboliza 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 en la función 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.

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, no se alteraron la farmacocinética ni la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de apixaban 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.

Personas 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.

Sexo

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

Origen étnico y raza

Los resultados de los ensayos de Fase I no mostraron diferencias perceptibles en la farmacocinética de apixaban entre individuos Blancos/Caucásicos, Asiáticos y Negros/Afroamericanos. Los hallazgos de

un análisis farmacocinético de población en pacientes que recibieron apixaban después de cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla fueron 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 de >120 kg fue asociado con una exposición de aproximadamente un 30% más baja y el peso corporal del <50 kg fue asociado con una exposición de 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 relación entre la concentración de apixaban y la actividad anti-factor Xa observada en pacientes que recibieron apixaban después de cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla 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. En las crías de ratas preñadas tratadas con apixaban hubo disminuciones en el apareamiento y la fertilidad. Estos efectos fueron mínimos y se observaron solamente a exposiciones consideradas suficientemente por encima de la exposición humana máxima, indicando poca relevancia para el uso clínico.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

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

Cubierta pelicular:

Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina (E1518)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni, Frosinone
Italia

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, tal y como se describe en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 6.0 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película
Apixaban

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Ver información adicional en el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
20 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
60 x 1 comprimido recubierto con película
100 x1 comprimido recubierto con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ELIQUIS 2,5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ELIQUIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película
Apixaban

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

ELIQUIS 2,5 mg, comprimidos recubiertos con película apixaban

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ELIQUIS y para qué se utiliza
2. Antes de tomar ELIQUIS
3. Cómo tomar ELIQUIS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ELIQUIS
6. Información adicional

1. QUÉ ES ELIQUIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

Después de una operación de cadera o rodilla usted puede tener un mayor riesgo de que se le formen coágulos de sangre en las venas de las piernas. Esto puede causar hinchazón en las piernas, con o sin dolor. Si un coágulo de sangre viaja de la pierna a sus pulmones, puede impedir el flujo de sangre, causando dificultad para respirar, con o sin dolor de pecho. Esta condición médica (embolismo pulmonar) puede suponer un riesgo para su vida y requiere atención médica inmediata. ELIQUIS se utiliza específicamente en adultos para prevenir la formación de coágulos después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.

2. ANTES DE TOMAR ELIQUIS

No tome ELIQUIS

- **si es alérgico** (hipersensible) a apixaban o a cualquiera de los demás componentes de ELIQUIS
- **si sangra excesivamente**
- si padece **una enfermedad del hígado** que aumente el riesgo de sangrado (coagulopatía hepática)

Tenga especial cuidado con ELIQUIS

Informe a su médico antes de tomar este medicamento si presenta alguna de estas condiciones:

- un **riesgo aumentado de sangrado**, como por ejemplo:
 - **trastornos hemorrágicos**, incluyendo situaciones que resulten en una disminución de la actividad plaquetaria.
 - **úlceras activas o úlceras recientes** de estómago o intestino
 - **infección del corazón** (endocarditis bacteriana)
 - **hemorragia cerebral reciente** (ictus hemorrágico)
 - **presión arterial muy alta**, no controlada por tratamiento médico

- **una intervención reciente en el cerebro, columna vertebral o los ojos**
- una **enfermedad renal grave o si está sometido a diálisis**
- un **problema de hígado o historial de problemas de hígado** Su médico le realizará una prueba sobre la función del hígado antes de tomar ELIQUIS y este medicamento se utilizará con precaución en pacientes con señales de alteración en la función del hígado.
- **tuvo un catéter ó recibió una inyección en la columna vertebral** (para anestesia o alivio del dolor), su médico le indicará que deje pasar un mínimo de 5 horas después de retirar el catéter antes de tomar ELIQUIS

Niños y adolescentes

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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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

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

- algunos **medicamentos para las infecciones fúngicas** (ketoconazol, etc)
- algunos **medicamentos antivirales para el VIH / SIDA** (por ejemplo, ritonavir)
- otros **medicamentos para reducir la coagulación de la sangre** (por ejemplo, enoxaparina, etc)
- **antiinflamatorios o medicamentos para aliviar el dolor** (por ejemplo, aspirina o naproxeno)
- **medicamentos para la presión arterial alta o problemas de corazón** (por ejemplo, diltiazem)

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

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

Toma de ELIQUIS con los alimentos y bebidas

ELIQUIS puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

Información importante sobre algunos de los componentes de ELIQUIS

El comprimido contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a ciertos azúcares, hable con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR ELIQUIS

Siga exactamente las instrucciones de administración de ELIQUIS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Dosis

La dosis habitual es un comprimido dos veces al día, por ejemplo, un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche. Trate de tomar los comprimidos a las mismas horas cada día para ayudarle a recordar a qué hora debe tomarlos.

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

Ingerir el comprimido con un sorbo de agua.

A continuación, debe tomar un comprimido dos veces al día, cada día, hasta que su médico se lo indique.

Duración del tratamiento

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

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

SI toma más ELIQUIS del que debiera

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

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

Si olvidó tomar ELIQUIS

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

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

Si interrumpe el tratamiento con ELIQUIS

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, ELIQUIS puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

ELIQUIS puede causar sangrados que pueden poner en peligro la vida del paciente. En algunos casos, éstos pueden no ser obvios y posiblemente pueden producir una anemia (un recuento bajo de células sanguíneas que puede causar cansancio o palidez).

Las frecuencias se definen por medio de la siguiente convención:

- muy frecuente: afecta a más de 1 usuario de cada 10
- frecuente: afecta a 1-10 usuarios de cada 100
- poco frecuente: afecta a 1-10 usuarios de cada 1.000
- raro: afecta a 1-10 usuarios de cada 10.000
- muy raro: afecta a menos de 1 usuario de cada 10.000

Efectos adversos frecuentes

- Anemia, que puede causar cansancio o palidez
- Sangrado que incluye:
 - sangre en la orina (que mancha la orina de color rosa o rojo)
 - hematoma y hinchazón
 - sangrado vaginal
- Náuseas (sensación de malestar)

Efectos adversos poco frecuentes

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

Efectos adversos raros

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ELIQUIS

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

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de ELIQUIS

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

Aspecto de ELIQUIS y contenido del envase

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

Se presentan blísteres dentro de estuches conteniendo 10, 20 y 60 comprimidos recubiertos con película.

También están disponibles blísteres unidos que se presentan en envases clínicos conteniendo 60 y 100 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Fabricante

Bristol-Myers Squibb S.R.L
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni, Frosinone
Italia

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

België/Belgique/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & Co. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E
Τηλ: + 357 800 92666

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

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