



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **3597**

BUENOS AIRES, **10 JUN 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004044-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en la Argentina de BRISTOL - MYERS SQUIBB Co., solicita autorización para importar la nueva concentración de 5 mg, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada: ELIQUIS / APIXABAN, inscripta bajo el Certificado N° 56.786.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4° y 14° y concordantes del Decreto N° 150/92.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **3597**

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de ITALIA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto Nº 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición Nº 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 331 y 332 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

**3597**

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en la Argentina de BRISTOL - MYERS SQUIBB Co. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de 5 mg, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS para la especialidad medicinal denominada: ELIQUIS / APIXABAN; inscripta bajo el Certificado Nº 56.786.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 328 a 330 y prospectos de fojas 273 a 326, información para el paciente de fojas 254 a 271, a desglosar fojas 328, 273 a 290 y 254 a 259 respectivamente.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.786 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscribase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **3597**

Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº: 1-0047-0000-004044-13-6

DISPOSICION Nº:

Mb

**3597**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

#### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3597**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.786 la nueva concentración, solicitadas por la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en la Argentina de BRISTOL – MYERS SQUIBB Co., para la especialidad medicinal denominada ELIQUIS / APIXABAN, otorgada según Disposición N° 4166/12, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-018046-11-7

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: ELIQUIS.-

Nombre/s genérico/s: APIXABAN.-

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

Clasificación ATC: B01AF02.-

Indicaciones: Prevención de eventos de tromboembolia venosa (VTE) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla. Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV)



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.7.**

con uno o más factores de riesgo tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad  $\geq$  75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática ( $\geq$  clase 2 escala NYHA)

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: APIXABAN 5 mg.-

Excipientes: Latosa anhidra 100,50 mg, Celulosa microcristalina 82,00 mg, Croscarmelosa sódica 8,00 mg, Laurilsulfato sódico 2,00 mg, Estearato de magnesio 2,50 mg, Opadry II rosa 8,00 mg.-

Envases/s: Blister de PVC/PVDC – Aluminio.-

Origen del producto: SINTÉTICO.-

§ Presentación: 14, 20, 56, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones de Uso Hospitalario Exclusivo.-

Contenido por unidad de venta: 14, 20, 56, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones de Uso Hospitalario Exclusivo.-

Período de vida Útil: 36 Meses.-

Forma de Conservación: A temperatura ambiente hasta 30° C.-

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA.-

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: EEUU.-



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Nombre o razón social y domicilio del establecimiento elaborador:  
BRISTOL-MYERS SQUIBB MANUFACTURING COMPANY, HUMACAO,  
PUERTO RICO, EEUU y BRISTOL-MYERS SQUIBB, MOUNT VERNON,  
EEUU.-

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad propio:  
BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.-

Domicilio del establecimiento de control de calidad: Alvaro Barros Nº 1113  
- Luis Guillón - pdo Esteban Echeverría - Provincia de Buenos Aires.-

Proyecto de rótulos de fojas 328 a 330 y prospectos de fojas 273 a 326,  
información para el paciente de fojas 254 a 271, a desglosar fojas 328,  
273 a 290 y 254 a 259 respectivamente los que forman parte de la  
presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de  
Autorización Nº 56.786.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante en la  
Argentina de BRISTOL - MYERS SQUIBB Co., titular del Certificado de  
Autorización Nº 56.786, en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....  
días, del mes.....**10 JUN. 2013**

Expediente Nº 1-0047-0000-004044-13-6

DISPOSICION Nº

**3597**

*W. Orsinger*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE RÓTULO**

**ELIQUIS 5 mg**

**APIXABAN**

**Comprimidos recubiertos**

**VENTA BAJO RECETA**

**INDUSTRIA ITALIANA**

**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene: Apixaban 5 mg. Excipientes del comprimido: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, laurilsulfato sódico y estearato de magnesio. Excipientes de la cubierta: Opadry II Rosa (hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio, triacetina y óxido de hierro rojo).

**LOTE**

**VENCIMIENTO**

**POSOLOGÍA:** Ver prospecto adjunto.

**VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente a no más de 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento

**PRESENTACIÓN**

Envase que contiene 14 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 56.786.

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company, Humacao, Puerto Rico, EE.UU. o Bristol-Myers Squibb, Mount Vernon, EE.UU.

Envasado y Acondicionado por: Bristol-Myers Squibb S.R.L., Anagni, Italia.

Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Adriana Pugliarello Calvo.

Co-promocionado por: Bristol-Myers Squibb y Pfizer

\*ELIQUIS es una marca registrada

NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases con 20, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Acto  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELÉN PONT  
Apoderada

3597

~~273~~

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**ELIQUIS  
APIXABAN**

**Comprimidos recubiertos**

**A.N.M.A.T.**  
Refollado N° 273

**VENTA BAJO RECETA**

**INDUSTRIA ITALIANA**

**COMPOSICION**

Cada comprimido recubierto de ELIQUIS 2,5 mg contiene:

Apixaban	2,50 mg
Lactosa anhidra	50,25 mg
Celulosa microcristalina	41,00 mg
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Laurilsulfato sódico	1,00 mg
Estearato de magnesio	1,25 mg
Amarillo Opadry II*	4,00 mg

\* Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Dióxido de titanio, Triacetina y Óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de ELIQUIS 5 mg contiene:

Apixaban	5,00 mg
Lactosa anhidra	100,50 mg
Celulosa microcristalina	82,00 mg
Croscarmelosa sódica	8,00 mg
Laurilsulfato sódico	2,00 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg
Opadry II Rosa*	8,00 mg

\* Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Dióxido de titanio, Triacetina y Óxido de hierro rojo.

**ACCION TERAPEUTICA**

Inhibidor del Factor Xa. Código ATC: B01 AF02.

**INDICACIONES**

Prevención de eventos de tromboembolia venosa (VTE) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad  $\geq$  75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática ( $\geq$  Clase 2 escala NYHA).

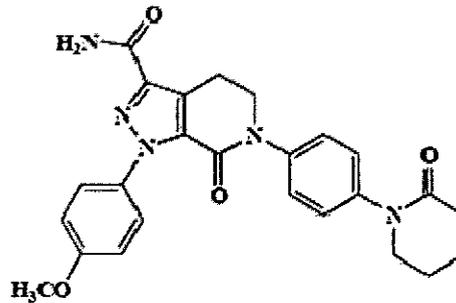
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Larquese  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Aptoderada

**DESCRIPCION**

La denominación común internacional (DCI) de la sustancia activa es apixaban, y su nombre químico es 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida.

La fórmula molecular de la sustancia activa es C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, su masa molecular relativa es 459,50 y su fórmula estructural se muestra a continuación:



El apixaban es un polvo entre blanco y amarillo pálido. A un pH fisiológico (1,2 - 6,8), el apixaban no se ioniza; su solubilidad acuosa en todo el rango de pH fisiológico es de aproximadamente 0,04 mg/ml.

**PROPIEDADES FARMACOLOGICAS****Mecanismo de acción**

El apixaban es un inhibidor potente, reversible, directo y altamente selectivo del sitio activo del Factor Xa cuando es administrado por vía oral. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. El apixaban inhibe el Factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad de protrombinasa. El apixaban no tiene efecto directo en la agregación plaquetaria, pero inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el Factor Xa, el apixaban impide la generación de trombina y el desarrollo de trombos. Estudios preclínicos del apixaban en modelos animales han demostrado eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis arterial y venosa, en dosis que preservaban la hemostasia.

**Propiedades farmacodinámicas**

Los efectos farmacodinámicos del apixaban reflejan el mecanismo de acción (inhibición del FXa). Debido a la inhibición del FXa, el apixaban prolonga parámetros de las pruebas de coagulación tales como el tiempo de protrombina (PT), RIN y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). Los cambios que se observan en esas pruebas de coagulación con la dosis terapéutica prevista son pequeños y están sujetos a gran variabilidad. No se recomienda basar en ellos la evaluación de los efectos farmacodinámicos del apixaban.

El apixaban muestra también actividad anti-FXa, como se evidenció de la reducción de la actividad enzimática del Factor Xa en varios kits comerciales anti-FXa; sin embargo, los resultados difieren entre los kits. Los datos de los estudios clínicos se encuentran solamente disponibles para el estudio cromogénico de heparina Rotachrom, y los resultados se presentan a continuación. La actividad anti-FXa guarda una estrecha relación directa, lineal con la concentración plasmática del apixaban, de modo que alcanza valores máximos cuando el apixaban alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas. La relación entre la concentración plasmática del apixaban y la actividad anti-FXa es lineal dentro de un amplio intervalo de dosis de apixaban, y la precisión del estudio con Rotachrom se mantiene dentro de límites aceptables para uso en laboratorios clínicos. Los cambios relacionados con la dosis y la concentración que se observan tras la administración de apixaban resultan más acentuados y menos variables, al comparar la actividad anti-FXa con las pruebas de coagulación.

En pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban dos veces al día después de cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera, la actividad anti-FXa predecible que se observa en el estado estacionario con el régimen

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marchesi  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

de apixaban, 2,5 mg dos veces por día, es de 1,3 UI/ml (percentil 5-95: 0,67-2,4 UI/ml) y de 0,84 UI/ml (percentil 5-95: 0,37-1,8 UI/ml), respectivamente, lo que demuestra una fluctuación menor de 1,6 veces en la actividad anti-FXa de pico a valle entre intervalos interdosos.

En pacientes con fibrilación auricular (FA), la actividad anti-Factor Xa predecible de pico y valle en el 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 vigilancia sistemática de la exposición, el estudio de anti-FXa Rotachrom puede ser útil en situaciones excepcionales en que el conocimiento de la exposición al apixaban puede ayudar a fundamentar decisiones clínicas; p. ej., sobredosis y cirugía de urgencia.

### Eficacia y seguridad clínicas

#### Prevención del VTE en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

El programa clínico del apixaban tuvo por objeto demostrar la eficacia y seguridad del apixaban para la prevención de VTE en una amplia variedad de pacientes adultos que se sometieron a sustitución electiva de cadera o rodilla. Un total de 8.464 pacientes fueron asignados al azar en dos estudios fundamentales, doble ciegos y multinacionales, en los que se comparó el apixaban, 2,5 mg por vía oral dos veces al día (4.236 pacientes) con enoxaparina, 40 mg una vez al día (4.228 pacientes). Incluidos en este total había 1.262 pacientes (618 en el grupo de apixaban) de 75 años de edad o mayores, 1.004 pacientes (499 en el grupo de apixaban) con bajo peso corporal ( $\leq 60$  kg), 1.495 pacientes (743 en el grupo de apixaban) con índice de masa corporal (IMC)  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup>, y 415 pacientes (203 en el grupo de apixaban) con insuficiencia renal moderada.

El estudio ADVANCE-3 incluyó 5.407 pacientes que se sometieron a sustitución electiva de cadera, y el estudio ADVANCE-2, a 3.057 pacientes sometidos a sustitución electiva de rodilla. Los sujetos recibieron apixaban, 2,5 mg por vía oral dos veces al día (po bid) o enoxaparina, 40 mg por vía subcutánea una vez al día (sc od). La primera dosis de apixaban se dio entre 12 y 24 horas después de la cirugía, mientras que la enoxaparina se inició 9 a 15 horas antes de la cirugía. Tanto el apixaban como la enoxaparina se administraron durante 32 a 38 días en el estudio ADVANCE-3 y durante 10 a 14 días en el estudio ADVANCE-2.

De acuerdo con los antecedentes de los pacientes en la población estudiada de ADVANCE-3 y ADVANCE-2 (8.464 pacientes), el 46% tenía hipertensión, el 10% tenía hiperlipidemia, el 9% tenía diabetes y el 8% tenía enfermedad arterial coronaria.

El apixaban demostró una reducción estadísticamente significativa en el punto final primario compuesto de todos los VTE/todas las muertes de cualquier causa, y en el punto final primario compuesto de VTE mayor, trombosis venosa profunda (TVP) proximal, PE no mortal y muerte relacionada con VTE, en comparación con la enoxaparina, en la cirugía electiva de sustitución de cadera o de rodilla (ver la Tabla 1).

Tabla 1: Resultados de eficacia en estudios pivotaes de Fase III

Estudio	ADVANCE-3 (cadera)			ADVANCE-2 (rodilla)		
	Apixaban 2,5 mg po bid	Enoxaparina 40 mg sc od	Valor p	Apixaban 2,5 mg po bid	Enoxaparina 40 mg sc od	Valor p
Dosis						
Duración del tratamiento	35 ± 3 d	35 ± 3 d		12 ± 2 d	12 ± 2 d	
Todas las VTE/muertes por cualquier causa						
Número de eventos/sujetos	27/1.949	74/1.917	< 0,0001	147/976	243/997	< 0,0001
Tasa de eventos	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Riesgo relativo IC 95%	0,36 (0,22, 0,54)			0,62(0,51, 0,74)		
VTE mayor						
Número de	10/2.199	25/2.195	0,0107	13/1.195	26/1.199	0,0373

Bristol-Myers Squibb Argentina S.A.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

eventos/sujetos	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%
Tasa de eventos	0,40			0,50	
Riesgo relativo	(0,15, 0,80)			(0,26, 0,97)	
IC 95%					

Los puntos finales primarios de seguridad de sangrado mayor, el compuesto de sangrado mayor, sangrado no mayor de trascendencia clínica (CRNM) y todos los sangrados mostraron tasas similares entre los pacientes tratados con apixaban, 2,5 mg, y con enoxaparina, 40 mg (ver la Tabla 2). Todos los criterios de sangrado incluyeron el sangrado del sitio quirúrgico.

Tabla 2: Resultados de eficacia en estudios 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
Todos los tratados	n = 2.673	n = 2.659	n = 1501	n = 1.508
<b>Período de tratamiento<sup>1</sup></b>				
Mayor	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Mortal	0	0	0	0
Mayor + CRNM	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%)
<b>Período de tratamiento posquirúrgico<sup>2</sup></b>				
Mayor	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Mortal	0	0	0	0
Mayor + CRNM	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 del sitio quirúrgico

<sup>1</sup> Incluye eventos que ocurrieron después de la primera dosis de enoxaparina (prequirúrgicos)

<sup>2</sup> Incluye eventos que ocurrieron después de la primera dosis de apixaban (posquirúrgicos)

La incidencia general global de reacciones adversas de sangrado, anemia y anomalías de las transaminasas (p. ej., niveles de alanina aminotransferasa) fue numéricamente inferior en los pacientes tratados con apixaban en comparación con los tratados con enoxaparina en los estudios de Fases II y III de cirugía electiva de sustitución de cadera y de rodilla.

En el estudio de la cirugía de sustitución de rodilla durante el período de tratamiento, en el grupo tratado con apixaban se diagnosticaron 4 casos de embolia pulmonar (PE) mientras que en el grupo tratado con enoxaparina no se diagnosticó ninguno. No se puede brindar ninguna explicación sobre esta cantidad mayor de PE.

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

En el programa clínico (ARISTOTLE: apixaban frente a warfarina, AVERROES: apixaban frente a ácido acetilsalicílico) se aleatorizaron un total de 23.799 pacientes incluyendo 11.927 aleatorizados a apixaban. El programa se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para la prevención del ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y uno o más factores adicionales de riesgo, tales como:

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo M. Marquez  
 Farmacéutico  
 Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Apoderada

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN) o warfarina (objetivo de RIN 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 score CHADS<sub>2</sub> medio fue 2,1; y el 18,9% de los pacientes habían sufrido previamente un ACV o ataque isquémico transitorio.

En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en el punto final primario de prevención del ACV (hemorrágico o isquémico) y de la embolia sistémica (ver Tabla 3) en comparación con warfarina.

Tabla 3: 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
ACV o embolia sistémica	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
ACV				
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) (RIN 2-3) fue de un 66%.

El apixaban demostró una reducción del ACV 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 hazard ratio de apixaban frente a warfarina fue 0,73 (95% IC; 0,38; 1,40).

Los puntos finales secundarios principales desangrado mayor y muerte por cualquier causa se evaluaron en una estrategia jerárquica pre-especificada para controlar el error tipo 1 global en el estudio. También se consiguió una superioridad estadísticamente significativa en los puntos finales secundarios tanto de sangrado mayor como de muerte por cualquier causa (ver Tabla 4). Cuanto mejor es el control en el monitoreo del RIN, los beneficios observados para apixaban en comparación con warfarina en relación a muerte por cualquier causa disminuyen.

Tabla 4: Puntos finales secundarios en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE

	Apixaban N = 9088 n (%/año)	Warfarina N = 9052 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	Valor p
<b>Sangrado</b>				
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
<b>Otros puntos finales</b>				
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 Hemostasia (ISTH).

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

Los resultados de eficacia para los subgrupos pre-especificados, incluyendo el score CHADS<sub>2</sub>, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ACV o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados de eficacia primaria para la población global estudiada en el estudio.

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.

Bristol-Myers Squibb  
 Adolfo H. Arquez  
 Farmacéutico  
 Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Apoderada

Los resultados de sangrado mayor para los grupos pre-especificados, incluyendo el score CHADS<sub>2</sub>, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ACV o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados para la población global estudiada en el estudio.

**Estudio AVERROES**

En el estudio AVERROES un total de 5.598 pacientes considerados por los investigadores como no candidatos a la terapia con los antagonistas de la 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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN) o con ácido acetilsalicílico (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 score CHADS<sub>2</sub> medio fue 2,0 y el 13,6% de los pacientes habían sufrido previamente un ACV o ataque isquémico transitorio.

En el estudio AVERROES las razones más comunes por los que los pacientes se consideraron no adecuados a la terapia con AVK incluyeron incapacidad/imposibilidad para conseguir valores RIN dentro del intervalo requerido (42,6%), pacientes que rechazaron el tratamiento con AVK (37,4%), score de CHADS<sub>2</sub> = 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%).

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

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

En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en el punto final primario de eficacia, en prevención de ACV (hemorrágico, isquémico o no especificado) y de la embolia sistémica (ver Tabla 5) en comparación con AAS.

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

	Apixaban N = 2807 n (%/año)	Ácido acetilsalicílico N = 2791 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	Valor p
ACV o embolia sistémica*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
ACV				
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)	
ACV, 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 prueba secuencial para controlar el error tipo 1 global en el estudio

† Punto final secundario

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor entre apixaban y AAS (ver Tabla 6).

Tabla 6: Eventos de sangrado en pacientes con fibrilación auricular en el estudio AVERROES

	Apixaban N = 2798 n (%/año)	Ácido acetilsalicílico 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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo M. Marquez  
 Farmacéutico  
 Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Apoderada

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 Hemostasia (ISTH).

### Propiedades Farmacocinéticas

#### Absorción

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

El apixaban demuestra una farmacocinética lineal con aumentos de dosis proporcionales en la exposición a dosis orales de hasta 10 mg. En dosis de  $\geq 25$  mg, el apixaban muestra una absorción limitada por la disolución con reducción de biodisponibilidad. Los parámetros de exposición al apixaban muestran variabilidad baja a moderada, que se expresa en una variabilidad intrasujeto y entre sujetos ~20% CV y ~30% CV, respectivamente.

#### Distribución

La unión a proteína plasmática es de aproximadamente 87% en seres humanos. El volumen de distribución ( $V_{ss}$ ) aproximado es de 21 litros.

#### Biotransformación y eliminación

El apixaban se elimina por diversas vías. De la dosis de apixaban administrada a seres humanos, cerca de 25% se recuperó en la forma de metabolitos, en su mayor parte en las heces. La excreción renal del apixaban representa alrededor de 27% de la depuración total. Se observaron contribuciones adicionales de la excreción biliar e intestinal directa en estudios clínicos y no clínicos, respectivamente.

El apixaban tiene una depuración total cercana a 3,3 l/h y una vida media de aproximadamente 12 horas.

La O-desmetilación y la hidroxilación en la fracción 3-oxopiperidinilo son los sitios principales de biotransformación. El apixaban es metabolizado principalmente vía CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2J2. El apixaban intacto es el principal componente hallado en el plasma humano sin metabolitos circulantes activos presentes. El apixaban es un sustrato de las proteínas de transporte denominadas P-gp y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

#### Insuficiencia renal

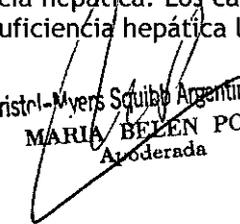
La concentración máxima del apixaban no se vio afectada en la disfunción renal. La exposición al apixaban aumentó en correlación con la disminución de la función renal, según se evaluó por la depuración medida de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 51-80 ml/min), moderada (clearance de creatinina de 30-50 ml/min) y grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas (ABC) de apixaban aumentaron 16%, 29% y 44%, respectivamente, en comparación con las personas con clearance de creatinina normal. La disfunción renal no tuvo efecto evidente en la relación entre la concentración plasmática del apixaban y la actividad anti-FXa.

#### Insuficiencia hepática

En un estudio que comparaba 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, puntaje Child-Pugh A 5 (n = 6) y puntaje 6 (n = 2), y 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh B 7 (n = 6) y puntaje 8 (n = 2) contra 16 sujetos control sanos, la farmacocinética y la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de apixaban no sufrieron alteraciones en los sujetos con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-Factor Xa y en la RIN fueron similares entre los sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada y los sujetos sanos.



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo M. Marquez  
 Farmacéutico  
 Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Moderada

**Pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad) mostraron concentraciones plasmáticas más altas que los más jóvenes, con valores medios del ABC que fueron aproximadamente 32% más altos y sin diferencia en  $C_{max}$ .

**Género**

La exposición al apixaban fue aproximadamente 18% más alta en mujeres que en varones.

**Origen étnico y raza**

En general, los estudios de Fase I no mostraron ninguna diferencia perceptible en la farmacocinética del apixaban entre los sujetos blancos o caucásicos, asiáticos y negros o afroamericanos. Los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional en pacientes que recibieron apixaban concordaron con los resultados de Fase I.

**Peso corporal**

En comparación con la exposición al apixaban en sujetos con peso corporal de 65 a 85 kg, el peso corporal > 120 kg se vio vinculado a una exposición aproximadamente 30% menor, y el peso corporal < 50 kg, a una exposición aproximadamente 30% mayor.

**Relación entre farmacocinética y farmacodinamia**

Se ha evaluado la relación farmacocinética y farmacodinámica (PK-PD) entre la concentración plasmática de apixaban y varios puntos finales PD (actividad anti-FXa, RIN, PT, aPTT) después de la administración de un amplio intervalo de dosis (0,5 a 50 mg). La relación entre la concentración plasmática de apixaban y la actividad del antifactor Xa se describió mejor mediante un modelo lineal. La relación PK-PD observada en los pacientes que recibieron apixaban coincidió con la establecida en los sujetos sanos.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN****Prevención del VTE en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla**

La dosis recomendada de ELIQUIS es de 2,5 mg por vía oral dos veces al día. La dosis inicial se debe tomar de 12 a 24 horas después de la cirugía.

Los médicos pueden considerar los beneficios potenciales de la anticoagulación precoz para la profilaxis de la VTE así como también los riesgos del sangrado posquirúrgico al decidir el momento de la administración dentro de este lapso de tiempo.

**En pacientes sometidos a una cirugía de sustitución de cadera:**

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

**En pacientes sometidos a una cirugía de sustitución de rodilla:**

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

**Prevención del ACV 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  $\geq$  80 años, peso corporal  $\leq$  60 kg, o creatinina sérica  $\geq$  1,5 mg/dl (133 micromoles/l).

El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

**Dosis omitidas**

Si deja de tomar una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente ELIQUIS y luego continuar su régimen anterior de dos veces al día.

**Cambio de tratamiento**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

~~203~~

Se puede realizar el cambio de tratamiento de los anticoagulantes parenterales al apixaban (y viceversa) en la próxima dosis programada (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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, discontinúe el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e inicie el tratamiento con ELIQUIS cuando la Ratio Internacional Normalizado (RIN) 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 RIN antes de la próxima dosis programada de ELIQUIS. Continúe la coadministración de ELIQUIS y AVK hasta que el RIN sea  $\geq 2,0$ .

Insuficiencia renal

Dada la falta de experiencia clínica con pacientes que presentan un clearance de creatinina  $< 15$  ml/min o con pacientes sometidos a diálisis, no se recomienda emplear apixaban en estos casos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

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

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

La limitada cantidad de datos clínicos sobre pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban se incrementan en esta población de pacientes; por lo tanto, apixaban debe usarse con precaución en estos casos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

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

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

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

Los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance 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 pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica (ver CONTRAINDICACIONES).

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (aminotransferasa de alanina [ALT]/aspartato transaminasa [AST]  $> 2$  x límite superior de lo normal [ULN]) o bilirrubina total  $\geq 1,5$  x ULN fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe usar ELIQUIS con precaución en esta población (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas). Antes de iniciar el tratamiento con ELIQUIS, se debe medir la función hepática.

Peso corporal

Prevención de VTE - No es necesario ajustar la dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver Reducción de dosis).

Género

No es necesario ajustar la dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Atendera

*[Handwritten signature]*

Pacientes de edad avanzada

Prevención de VTE - No es necesario ajustar la dosis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

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

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de ELIQUIS en pacientes menores de 18 años de edad. No hay información disponible a la fecha.

Forma de administración

Para administración oral.

ELIQUIS se debe tragar con agua, con o sin alimentos.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Sangrado activo de trascendencia clínica.
- Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).
- Lesión o patología con riesgo significativo de sangrado mayor como: úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente; hemorragia intracraneal reciente; sospecha o diagnóstico de várices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas (UHF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias de cambio de tratamiento de estos a apixaban y viceversa (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN) o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter venoso o arterial central.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, se debe estar muy atento a la aparición de cualquier signo de sangrado en el paciente que toma ELIQUIS. Se recomienda usar con precaución en situaciones clínicas que aumentan el riesgo de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de ELIQUIS si se produce hemorragia grave (ver REACCIONES ADVERSAS y SOBREDOSIFICACIÓN).

Aunque el tratamiento con apixaban no requiere un monitoreo rutinario de su exposición, el estudio Rotachrom anti-Factor Xa puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixaban permita ayudar en la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).

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 CONTRAINDICACIONES).

El uso concomitante de ELIQUIS con agentes antiplaquetarios aumenta el riesgo de sangrado. Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico.

Después de una cirugía, el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria junto con ELIQUIS no está recomendado (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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

En un estudio 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

*[Handwritten signature]*  
 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo M. Marquez  
 Farmacéutico  
 Co-Director Técnico

*[Handwritten signature]*  
 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Apoderada

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 estudio 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 ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) para apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

#### Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ACV isquémico agudo

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

#### 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 luego del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada.

#### 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 períodos sin tratamiento y si la anticoagulación con ELIQUIS debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible.

#### Punción o anestesia raquídea o epidural

Cuando se emplea anestesia neuraxial (anestesia raquídea o epidural) o se realiza punción raquídea (lumbar) o epidural, los pacientes tratados con agentes antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas están en riesgo de desarrollar un hematoma epidural o raquídeo que puede ocasionar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos puede aumentar con el uso posoperatorio de catéteres epidurales permanentes o el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse por lo menos 5 horas antes de la primera dosis de ELIQUIS. El riesgo puede aumentar también con la punción epidural o raquídea traumática o repetida. La aparición de signos y síntomas de deterioro neurológico debe ser estrictamente monitoreado (p. ej., entumecimiento o debilidad de las piernas, disfunción del intestino o la vejiga). Ante cualquier deterioro neurológico, se requerirá diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico deberá ponderar los riesgos y beneficios posibles en pacientes que reciben o recibirán tratamiento anticoagulante con fines de trombopprofilaxis.

No existe experiencia clínica sobre el uso del apixaban con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de que exista dicha necesidad y de acuerdo con los datos de farmacocinética (PK), debe transcurrir un intervalo de 20 a 30 horas (es decir, 2 x vida media) entre la última dosis de apixaban y la extracción del catéter, y se debe omitir al menos una dosis antes de retirar el catéter. La siguiente dosis de apixaban se puede administrar al menos 5 horas después de retirar el catéter. Al igual que con todos los nuevos anticoagulantes orales, la experiencia con el bloqueo neuraxial es limitada; por lo tanto, se recomienda suma precaución al usar apixaban ante la presencia del bloqueo neuraxial.

#### Insuficiencia renal

Dada la falta de experiencia clínica con pacientes que presentan una clearance de creatinina < 15 ml/min como tampoco con pacientes sometidos a diálisis, no se recomienda emplear apixaban en estos casos (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELLEN PONT  
Moderada

235

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

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

La limitada cantidad de datos clínicos sobre pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban se incrementan en esta población de pacientes; por lo tanto, apixaban solo o en combinación con ácido acetilsalicílico debe usarse con precaución en estos pacientes debido a un riesgo de sangrado potencialmente mayor (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

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

No es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Los pacientes con creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$  kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día. Los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 15-29 ml/min) deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Pacientes de edad avanzada

La coadministración de ELIQUIS con ácido acetilsalicílico debe realizarse con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado.

Insuficiencia hepática

ELIQUIS está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica (ver CONTRAINDICACIONES).

No se recomienda emplearlo en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (ALT/AST  $> 2 \times$  ULN o bilirrubina total  $\geq 1,5 \times$  ULN) fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe usar ELIQUIS con precaución en esta población (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Antes de iniciar el tratamiento con ELIQUIS, se debe medir la función hepática.

Interacción con inhibidores tanto del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) como de la glucoproteína P (P-gp)

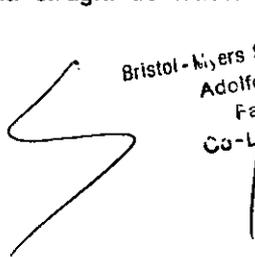
No se recomienda el uso de ELIQUIS en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición al apixaban (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción) o aumentarla aún más ante la presencia de factores adicionales que aumentan la exposición al apixaban (p. ej., insuficiencia renal grave).

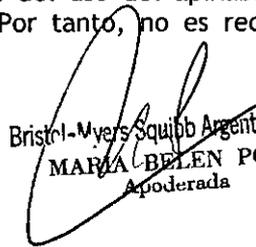
Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la P-gp

El uso concomitante de ELIQUIS con inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) puede causar una reducción de ~50% en la exposición a apixaban. En un estudio clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba 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 se deben coadministrar con precaución (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cirugía de fractura de cadera

No se ha evaluado en estudios clínicos la eficacia y seguridad del uso del apixaban en pacientes que se someten a una cirugía de fractura de cadera no electiva. Por tanto, no es recomendable en estos pacientes.

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
A poderada

### Parámetros de laboratorio

Los resultados de las pruebas de coagulación (p. ej., tiempo de protrombina [PT], Relación Normalizada Internacional [RIN] y tiempo de tromboplastina parcial activada [aPTT]) se modifican de acuerdo con el mecanismo de acción del apixaban. Los cambios que se observan en estas pruebas con la dosis terapéutica prevista son pequeños y están sujetos a una gran variabilidad (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).

### Información sobre excipientes

ELIQUIS contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes que tengan problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa.

### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### Inhibidores del CYP3A4 y la P-gp

La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó dos veces el ABC media del apixaban y un aumento de 1,6 veces en la  $C_{max}$  media de apixaban. No se recomienda el uso de ELIQUIS en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Es de esperar 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. El diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces los valores medios del ABC del apixaban y aumentó 1,3 veces la  $C_{max}$ . El naproxeno (500 mg en dosis única), inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, los valores medios del ABC y la  $C_{max}$  del apixaban. No es necesario ajustar la dosis de apixaban cuando se coadministra con inhibidores menos potentes del CYP3A4 y/o de la P-gp.

#### Inductores del CYP3A4 y la P-gp

La administración concomitante de apixaban con rifampicina, inductor potente tanto del CYP3A4 como de la P-gp, originó una disminución aproximada del 54% y 42%, respectivamente, en los valores medios del ABC y la  $C_{max}$  del apixaban. El uso concomitante de apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) puede causar una disminución en la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ajustar la dosis de apixaban durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, los inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp se deben coadministrar con precaución (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### 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 CONTRAINDICACIONES).

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

Cuando se administró apixaban junto con 325 mg de ácido acetilsalicílico, una vez al día, no se observaron interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes.

La coadministración de apixaban con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico (75 mg y 162 mg, respectivamente, una vez al día) en estudios de Fase 1 no mostró un aumento importante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado, ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria ni en las pruebas de coagulación (PT, RIN y aPTT), en comparación con la administración de medicamentos antiplaquetarios sin apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, RIN, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixaban solo.

El naproxeno (500 mg), inhibidor de la P-gp, aumentó 1,5 y 1,6 veces los valores del ABC media y la  $C_{max}$  del apixaban, respectivamente. Aumentos esperables en los valores de las pruebas de coagulación fueron

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo Rivarola  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

48

observados para apixaban. No se observó cambio en el efecto del naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por el ácido araquidónico, ni se observó prolongación del tiempo de sangrado de trascendencia clínica después de la coadministración de apixaban y naproxeno.

A pesar de estos resultados, algunas personas pueden mostrar una respuesta farmacodinámica más intensa cuando se coadministran agentes antiplaquetarios con el apixaban. Se debe usar ELIQUIS con precaución cuando se coadministra con AINEs (incluido el ácido acetilsalicílico) porque estos medicamentos generalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se informó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la triple combinación de apixaban, ácido acetilsalicílico y clopidogrel en un estudio clínico con pacientes con síndrome coronario agudo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

No se recomienda la coadministración de medicamentos relacionados con sangrado grave y ELIQUIS, tales como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (p. ej., clopidogrel), dipiridamol, dextrano y sulfpirazona.

#### Otros tratamientos concomitantes

No se observó interacción farmacocinética ni farmacodinámica de trascendencia clínica cuando se coadministró apixaban con atenolol o famotidina. La administración concomitante de apixaban, 10 mg, con atenolol, 100 mg, no tuvo efecto de relevancia clínica en la farmacocinética de apixaban. Después de la administración concomitante de los dos medicamentos, los valores de la ABC media y la  $C_{max}$  del apixaban fueron 15% y 18% más bajos que cuando se administra solo. La administración de 10 mg de apixaban con 40 mg de famotidina no tuvo efecto en el ABC ni la  $C_{max}$  del apixaban.

#### Efectos del apixaban en otros productos farmacéuticos

Los estudios *in vitro* del apixaban mostraron ausencia de efecto inhibitorio en la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) y efecto inhibitorio débil en la actividad de CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) en concentraciones que son significativamente mayores que las concentraciones plasmáticas máximas que se observan en seres humanos. El apixaban no indujo a CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4/5 en concentraciones de hasta  $20 \mu M$ . Por lo tanto, no es de esperar que el apixaban altere la depuración metabólica de los medicamentos coadministrados que metabolizan esas enzimas. El apixaban no es un inhibidor importante de la P-gp.

En estudios efectuados en sujetos sanos, como se describe a continuación, el apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de la digoxina, el naproxeno ni el atenolol.

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

**Naproxeno:** La coadministración de dosis únicas de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE de uso frecuente, no tuvo efecto en el ABC ni la  $C_{max}$  del naproxeno.

**Atenolol:** La coadministración de una dosis única de apixaban (10 mg) y atenolol (100 mg), un betabloqueante de uso frecuente, no alteró la farmacocinética del atenolol.

#### Carbón activado

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

#### Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, de acuerdo con estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, poder carcinógeno, fertilidad y desarrollo embrionario fetal, y toxicidad en animales juveniles.

Los efectos principales observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica del apixaban en los parámetros de coagulación de la sangre. En los estudios de toxicidad, el aumento de la tendencia al sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo, dado que esto se puede atribuir a una sensibilidad menor de las especies no clínicas en comparación con los seres humanos, este resultado debe interpretarse con precaución cuando se lo extrapola a los seres humanos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Arque  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apuoderada

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

#### Embarazo

No existen datos sobre el uso del apixaban en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos de toxicidad reproductiva. No es recomendable usar apixaban durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si el apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Datos obtenidos en animales indican que el apixaban se excreta en la leche. En la leche de ratas, se encontró una relación alta entre la leche y el plasma materno ( $C_{max}$  de aproximadamente 8, ABC de aproximadamente 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede descartar que exista algún riesgo en los recién nacidos y lactantes.

Debe tomarse la decisión de interrumpir el amamantamiento o suspender o evitar el tratamiento con apixaban.

#### Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias

ELIQUIS tiene una influencia insignificante o nula en la capacidad para conducir y operar maquinaria.

### REACCIONES ADVERSAS

#### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad del apixaban se ha investigado en 5.924 pacientes incluidos en estudios de prevención del VTE y 11.886 pacientes incluidos en estudios de FANV, con una exposición total media al fármaco de 20 días y 1,7 años respectivamente.

En estudios de prevención del VTE, en total el 11% de los pacientes tratados con apixaban, 2,5 mg dos veces al día, experimentó reacciones adversas. Las reacciones adversas frecuentes fueron anemia, hemorragia, equimosis y náuseas.

En los dos estudios Fase III de FANV, 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 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

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

Las reacciones adversas se presentan en la Tabla a continuación, según la clasificación por órganos sistémicos (MedDRA) y su 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 VTE como para la FANV.

<u>Término preferido</u>	<u>Prevención VTE</u>	<u>FANV</u>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Anemia (incluyendo anemia posquirúrgica y hemorrágica y los respectivos parámetros de laboratorio)	Frecuentes	-
Trombocitopenia (incluyendo disminución del recuento de plaquetas)	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
Hipersensibilidad (incluyendo rash cutáneo, reacciones anafilácticas y edema alérgico)	-	Poco frecuentes

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

<u>Término preferido</u>	<u>Prevención VTE</u>	<u>FANV</u>
Hipersensibilidad	Raras	-
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Hemorragia cerebral, otras hemorragias intracraneales o intraespinales (incluyendo hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, y hematoma espinal)	-	Poco frecuentes
<i>Trastornos oculares</i>		
Hemorragia ocular incluyendo hemorragia conjuntival)	-	Frecuentes
Hemorragia intraocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	-
<i>Trastornos vasculares</i>		
Hemorragia (incluyendo hematoma y hemorragia vaginal y uretral)	Frecuentes	-
Otras hemorragias, hematomas	-	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	-
Hemorragia intra-abdominal	-	Poco frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	-
Hemorragia del tracto respiratorio (incluyendo hemorragia pulmonar alveolar, hemorragia laríngea y hemorragia faríngea)	-	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Náuseas	Frecuentes	-
Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hematemesis y melena), hemorragia rectal, sangrado gingival	-	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hematemesis y melena), hematoquecia	Poco frecuentes	-
Hemorragia hemorroidal, hematoquecia, hemorragia bucal	-	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	-
Hemorragia retroperitoneal	-	Raras
<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)	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Hemorragia muscular	Raras	-
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
Hematuria	-	Frecuentes
Hematuria (incluyendo los respectivos parámetros de laboratorio)	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	-	Poco frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Sangrado en el sitio de aplicación de inyecciones	-	Poco frecuentes
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Sangre oculta en heces positiva	-	Poco frecuentes

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo M. Marquez  
 Farmacéutico  
 Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Apoderada

<u>Término preferido</u>	<u>Prevención VTE</u>	<u>FANV</u>
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma post-operatorio, hemorragia de heridas, hematoma del vaso en el sitio de la punción y hemorragia en el sitio del cateter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión (incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	-
Hemorragia traumática, hemorragia post-operatoria, hemorragia en el sitio de incisión	-	Poco frecuentes

El uso de ELIQUIS puede vincularse a un mayor riesgo de sangrado oculto o manifiesto de cualquier tejido u órgano, lo que puede ocasionar anemia poshemorrágica. Los signos y síntomas, y la gravedad, variarán según el sitio y el grado o la extensión del sangrado (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay antídoto contra ELIQUIS. Una sobredosis de apixaban puede aumentar el riesgo de sangrado. Si surgen complicaciones hemorrágicas, se debe suspender el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse el inicio de un tratamiento apropiado, como la hemostasia quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado.

En estudios clínicos controlados, el apixaban, administrado por vía oral a sujetos sanos en dosis de hasta 50 mg diarios durante 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no tuvo ningún efecto adverso de trascendencia clínica.

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

Si el sangrado pusiera en peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de Factor VIIa recombinante. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de Factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixaban. Se debe considerar la readministración del Factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

**PRESENTACIONES**

ELIQUIS 2,5 mg se presenta en envases que contienen 10, 20, 60 y 100 comprimidos recubiertos, siendo este último para uso exclusivo hospitalario.

ELIQUIS 5 mg se presenta en envases que contienen 14, 20, 56, 60 168 y 200 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura ambiente a no más de 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**  
 No utilizar después de la fecha de vencimiento

*[Signature]*  
 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo M. Marquez  
 Farmacéutico  
 Co-Director Técnico

*[Signature]*  
 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Apoderada

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 56.786

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company, Humacao, Puerto Rico, EEUU o Bristol-Myers Squibb, Mount Vernon, EEUU. Envasado y Acondicionado por: Bristol-Myers Squibb S.r.l., Anagni, Italia. Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

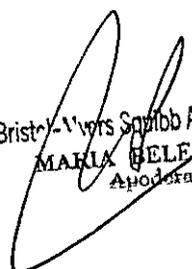
Información Médica: Tel.: 0800-666-1179  
Directora Técnica: Farmacéutica Adriana Pugliarello Calvo.

Fecha última revisión: .../.../...

Co-promocionado por: Bristol-Myers Squibb y Pfizer.  
\*ELIQUIS es una marca registrada



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**ELIQUIS  
APIXABAN  
Comprimidos recubiertos**

A.N.M.A.T.  
Enrolado N° 254

**VENTA BAJO RECETA**

**INDUSTRIA ITALIANA**

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

**COMPOSICION**

Cada comprimido recubierto de ELIQUIS 2,5 mg contiene: Apixaban 2,5 mg.  
Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato sódico, Estearato de magnesio, Amarillo Opadry II (*Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Dióxido de titanio, Triacetina y Óxido de hierro amarillo*)

Cada comprimido recubierto de ELIQUIS 5 mg contiene: Apixaban 5 mg.  
Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato sódico, Estearato de magnesio, Opadry II Rosa (*Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Dióxido de titanio, Triacetina y Óxido de hierro rojo*)

**QUÉ ES ELIQUIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

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

ELIQUIS se usa en adultos:

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

sistémica). Un accidente cerebrovascular puede tener riesgo para la vida y requiere atención médica inmediata.

A.N.M.A.T.

Refoliado N°

255

## QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ELIQUIS

### No tome ELIQUIS

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

### Advertencias y precauciones

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

- un riesgo aumentado de sangrado, como por ejemplo:
  - trastornos hemorrágicos, incluyendo situaciones que resulten en una disminución de la actividad plaquetaria
  - presión arterial muy alta, no controlada con tratamiento médico
- una enfermedad renal grave o si está sometido a diálisis
- un problema de hígado o historial de problemas de hígado.
- tuvo un catéter o recibió una inyección en la columna vertebral (para anestesia o alivio del dolor). Su médico le indicará que deje pasar un mínimo de 5 horas después de retirar el catéter antes de tomar ELIQUIS.

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

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

### Niños y adolescentes

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

### Uso de ELIQUIS con otros medicamentos

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

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

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

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

Refollado N° 250

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

#### Embarazo y lactancia

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

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

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

#### Conducción y uso de máquinas

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

#### ELIQUIS contiene lactosa (un tipo de azúcar).

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

#### CÓMO TOMAR ELIQUIS

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

#### Dosis

La dosis recomendada 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 conseguir mejor efecto del tratamiento.

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

#### Tome ELIQUIS de acuerdo a las siguientes recomendaciones:

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

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

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

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

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

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

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

La dosis recomendada de ELIQUIS es de un comprimido de ELIQUIS 2,5 mg dos veces al día si:

- tiene la función renal gravemente disminuida
- le corresponden dos o más de los siguientes factores:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

~~257~~

- sus resultados de los análisis de sangre sugieren un deficiente funcionamiento del riñón (el valor de creatinina sérica es de 1,5 mg/dl (133 micromol/l) o superior)
- tiene una edad igual o superior a 80 años
- su peso es igual o inferior a 60 kg

A.N.M.A.T.

Refollado N°

257

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

**- Cambio de ELIQUIS a medicamentos anticoagulantes**

Deje de tomar ELIQUIS. Inicie el tratamiento con los medicamentos anticoagulantes (por ejemplo heparina) en el momento que le hubiera correspondido tomar el próximo comprimido.

**- Cambio de medicamentos anticoagulantes a ELIQUIS**

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

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

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

**- Cambio del tratamiento con ELIQUIS a un tratamiento anticoagulante que contienen un antagonista de la Vitamina K (por ejemplo warfarina/acenocumarol).**

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

**Si toma más ELIQUIS del que debe**

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

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

**Si olvidó tomar ELIQUIS**

Tome 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 qué hacer o si olvidó tomar más de una dosis, consulte a su médico.

**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 AUMENTA SI INTERRUMPE EL TRATAMIENTO.**

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

**POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

ELIQUIS puede administrarse en dos enfermedades distintas. Los efectos adversos conocidos y la frecuencia con que se producen pueden ser distintos y por tanto se indican por separado a continuación. Para ambas

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Ejercerada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

condiciones, el efecto adverso más frecuente de ELIQUIS es el sangrado, que puede poner en peligro la vida del paciente y requiere atención médica inmediata.

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

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

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

A.N.M.A.T.  
Refollado N° 258

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

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

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)**

- 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

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

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

- Sangrado que incluye:
  - sangre en los ojos
  - sangrado del estómago, el intestino o sangre oscura/negra en las heces
  - sangre hallada en la orina o en pruebas de laboratorio
  - sangrado de la nariz
  - sangre de las encías
  - hematoma e hinchazón

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

- Sangrado que incluye:
  - en el cerebro o la columna espinal
  - en la boca o tos con sangre
  - en el abdomen, recto o vagina

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apo. Poderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

- sangre brillante/roja en las heces
- sangrado después de una operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración) o lugar de inyección
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que puede producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. **Contacte con su médico inmediatamente** si experimenta alguno de estos síntomas.

**Efectos adversos infrecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)**

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

A.N.M.A.T.  
Refollado N° 259

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay antídoto contra ELIQUIS. Una sobredosis de apixaban puede aumentar el riesgo de sangrado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

**PRESENTACIONES**

ELIQUIS 2,5 mg se presenta en envases que contienen 10, 20, 60 y 100 comprimidos recubiertos, siendo este último para uso exclusivo hospitalario.

ELIQUIS 5 mg se presenta en envases que contienen 14, 20, 56, 60 168 y 200 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura ambiente a no más de 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 56.786

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company, Humacao, Puerto Rico, EEUU o Bristol-Myers Squibb, Mount Vernon, EEUU. Envasado y Acondicionado por: Bristol-Myers Squibb S.r.l., Anagni, Italia. Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Información Médica: Tel.: 0800-666-1179  
Directora Técnica: Farmacéutica Adriana Pugliarello Calvo.

Fecha última revisión: .../.../...

Co-promocionado por: Bristol-Myers Squibb y Pfizer.  
\*ELIQUIS es una marca registrada

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico