



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6171-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 13 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-2192-18-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-2192-18-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ELIQUIS / APIXABAN, Forma farmacéutica y concentración: 2,5 - 5,00 mg / COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; aprobada por Certificado N° 56.786.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ELIQUIS / APIXABAN, Forma farmacéutica y concentración: 2,5 - 5,00 mg / COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, el nuevo

proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-23065453-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.786, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-2192-18-3

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.13 09:44:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

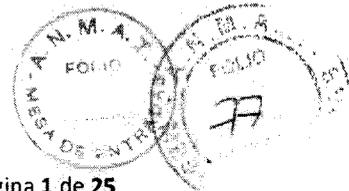
Roberto Luis Ledc
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.13 09:44:13 -0300'

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
Eliquis - Comprimidos recubiertos

Página 1 de 25



ELIQUIS
APIXABAN
Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

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

Agente Antitrombótico, inhibidor directo del Factor Xa. Código ATC: B01 AF02.

INDICACIONES

Prevención de eventos de tromboembolia venosa (TEV) 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).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Pacientes con EP hemodinámicamente inestables.

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

M. J. LEZCANO
REGISTRADA TECNICA
GOBIERNO LEGAL

IF-2018-23065453-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



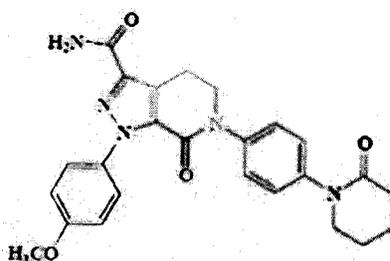
Proyecto de Prospecto
Eliquis - Comprimidos recubiertos

Página 2 de 25

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 C₂₅H₂₅N₅O₄, 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 (PTT_a). 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. En el ensayo de generación de trombina, apixaban reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.

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. 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 aproximadamente lineal en un amplio intervalo de dosis de apixaban.

La Tabla 1 a continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación. En pacientes que toman apixaban para la prevención del TEV después de cirugía de reemplazo

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

IF-2018-23065453-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



de cadera o rodilla, los resultados demuestran una fluctuación menor de 1,6 veces en la actividad anti-FXa de pico a valle.

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

Tabla 1: Exposición y Actividad anti-Factor Xa en estado estacionario

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

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

Aunque el tratamiento con apixaban no requiere vigilancia sistemática de la exposición, el estudio cuantitativo de anti-FXa calibrado 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 TEV 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 TEV 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 habían 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 (≤ 60 kg), 1.495 pacientes (743 en el grupo de apixaban) con índice de masa corporal (IMC) ≥ 33 kg/m², 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 o enoxaparina, 40 mg por vía subcutánea una vez al día. 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.

ORIGINAL



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 todas las TEV /todas las muertes de cualquier causa, y en el punto final primario compuesto de TEV mayor, trombosis venosa profunda (TVP) proximal, EP no mortal y muerte relacionada con TEV, en comparación con la enoxaparina, en la cirugía electiva de sustitución de cadera o de rodilla (ver la Tabla 2).

Tabla 2: Resultados de eficacia en estudios pivotaes de Fase III

Estudio	ADVANCE-3 (cadera)			ADVANCE-2 (rodilla)		
	Apixaban 2,5 mg 2 veces al día 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg 1 vez al día 35 ± 3 d	Valor p	Apixaban 2,5 mg 2 veces al día 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg 1 vez al día 12 ± 2 d	Valor p
Todas las TEV/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)		
TEV mayor						
Número de eventos/sujetos	10/2.199	25/2.195	0,0107	13/1.195	26/1.199	0,0373
Tasa de eventos	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Riesgo relativo IC 95%	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

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 3). Todos los criterios de sangrado incluyeron el sangrado del sitio quirúrgico.

Tabla 3: Resultados de eficacia en estudios pivotaes de Fase III

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg 2 veces al día 35 ± 3 d n = 2.673	Enoxaparina 40 mg 1 vez al día 35 ± 3 d n = 2.659	Apixaban 2,5 mg 2 veces al día 12 ± 2 d n = 1501	Enoxaparina 40 mg 1 vez al día 12 ± 2 d n = 1.508
Período de tratamiento¹				
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%)
Período de tratamiento posquirúrgico²				
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

¹ Incluye eventos que ocurrieron después de la primera dosis de enoxaparina (prequirúrgicos)

² Incluye eventos que ocurrieron después de la primera dosis de apixaban (posquirúrgicos)

ORIGINAL



La incidencia general global de reacciones adversas de sangrado, anemia y anomalías de las transaminasas (p. ej., niveles de GPT) 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 (EP) mientras que en el grupo tratado con enoxaparina no se diagnosticó ninguno. No se puede brindar ninguna explicación sobre esta cantidad mayor de EP.

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 \geq 75 años
- hipertensión
- diabetes mellitus
- insuficiencia cardíaca sintomática \geq 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 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 CHADS₂ medio fue 2,1; y el 18,9% de los pacientes había 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 4) en comparación con warfarina.

Tabla 4: 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 cociente de riesgo (HR *hazard ratio*) de apixaban frente a warfarina fue 0,73 (95% IC; 0,38; 1,40).

Los puntos finales secundarios principales de sangrado 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 5). Cuanto mejor es el control en el

ORIGINAL



monitoreo del RIN, los beneficios observados para apixaban en comparación con warfarina en relación a muerte por cualquier causa disminuyen.

Tabla 5: 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
Sangrado				
Mayor*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Fatal	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraneal	52 (0,33)	122 (0,80)		
Mayor + NMCR	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Todos	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Otros puntos finales				
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 CHADS₂, 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 ISTH (incluyendo sangrado gastrointestinal superior, inferior y rectal) fue 0,76%/año con apixaban y 0,86%/año con warfarina.

Los resultados de sangrado mayor para los grupos pre-especificados, incluyendo el score CHADS₂, 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 CHADS₂ medio fue 2,0 y el 13,6% de los pacientes había sufrido previamente un ACV o ataque isquémico transitorio.

En el estudio AVERROES las razones más comunes por las 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 CHADS₂ = 1 junto a la recomendación del médico para no usar AVK (21,3%), pacientes en los que no se podía asegurar la adherencia a las instrucciones del tratamiento con AVK (15,0%), y dificultad real o potencial para contactar al paciente en caso de un cambio urgente de la dosis (11,7%).

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.

PRINCE S.R.L.
M. CECILIA LEZANO
COORDINADORA TECNICA
MODERADORA LEGAL

ORIGINAL



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 6) en comparación con AAS.

Tabla 6: 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 7).

Tabla 7: 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
Fatal, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraneal, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Mayor + NMCRT†	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).

† Sangrado no-mayor clínicamente relevante

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

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

Estudio AMPLIFY

En el estudio AMPLIFY un total de 5.395 pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento con apixaban 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de 5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral

ORIGINAL



durante 6 meses, o enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea durante al menos 5 días (hasta conseguir un RIN \geq 2) y warfarina (objetivo de RIN en un rango 2,0-3,0) por vía oral durante 6 meses.

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

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

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

Tabla 8: Resultados de eficacia del estudio AMPLIFY

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

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

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

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

ORIGINAL



Tabla 9: Resultados de Sangrado en el estudio AMPLIFY

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

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

Estudio AMPLIFY-EXT

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

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

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

Tabla 10: Resultados de eficacia del estudio AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo (N=829)	Riesgo relativo (95% IC)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Apix 2,5 mg frente a placebo	Apix 5,0 mg frente a placebo
	n (%)				
TEV o muerte por cualquier causa	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) ^Y	0,19 (0,11; 0,33) ^Y
TVP [†]	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP [†]	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Muerte por cualquier causa	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
TEV recurrente o muerte relacionada con TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
TEV recurrente o muerte de origen CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)

ORIGINAL



	Apixaban	Apixaban	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg frente a placebo	Apix 5,0 mg frente a placebo
TVP no fatal [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
EP no fatal [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Muerte relacionada con TEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

† Valor-p <0,0001

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

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

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

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

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

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

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

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

IF-2018-23065453-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
Eliquis - Comprimidos recubiertos

Página 11 de 25

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 proporcionales de dosis, en la exposición a dosis orales de hasta 10 mg. En dosis de ≥ 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.

Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, la exposición fue comparable a la exposición después de la administración oral de 2 comprimidos completos de 5 mg. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la C_{max} y el ABC fueron el 21% y 16% inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.

Después de la administración de un comprimido triturado de 5 mg de apixaban disuelto en 60 ml de glucosa al 5% en agua (G5A) y administrado a través de una sonda nasogástrica, la exposición fue similar a la observada en otros ensayos clínicos con individuos sanos que recibieron una dosis oral única de un comprimido de 5 mg de apixaban.

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

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 87% en seres humanos. El volumen de distribución (Vss) 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 del 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. En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el ABC de apixaban se incrementó en un 36% en comparación con el observado en sujetos con función renal normal, cuando se administró una dosis única de 5 mg de apixaban inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodiálisis, iniciada dos horas después

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

IF-2018-23065453-APN-DERM#ANMAT

FRISK S.R.L.
FARMACIA S.R.L.
DIRETTORE TECNICA
REGISTRADA LEGAL

página 11 de 25

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
Eliquis - Comprimidos recubiertos

Página 12 de 25

de la administración de una dosis única de 5 mg de apixaban, disminuyó en un 14% el ABC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un clearance de apixaban de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban.

Insuficiencia hepática

En un 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.

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, PTTa) 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.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

La dosis recomendada de apixaban 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 TEV así como también los riesgos del sangrado posquirúrgico al decidir el momento de la administración dentro de este lapso.

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 apixaban es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral.

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

IF-2018-23065453-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Reducción de dosis

La dosis recomendada de apixaban es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad \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.

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

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

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

	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
Tratamiento de la TVP o EP	10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días	20 mg
	seguida de 5 mg dos veces al día	10 mg
Prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de completar 6 meses de tratamiento de TVP o EP	2,5 mg dos veces al día	5 mg

La duración del tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

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). Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

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

Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a ELIQUIS, discontinúe el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e inicie el tratamiento con ELIQUIS cuando el Rango Internacional Normalizado (RIN) sea < 2

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

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

FFIQUER S.R.L.
M. G. JULIA LEZCANO
COMERCIALIZADORA

IF-2018-23065453-APN/DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto

Eliquis - Comprimidos recubiertos

Página 14 de 25

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada aplican las siguientes recomendaciones:

- Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla (únicamente para 2,5 mg).
- Para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).
- Para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas):

- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban se debe usar con precaución;
- para la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg dos veces al día.

En pacientes con clearance de creatinina < 15 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda apixaban (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

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 (alanino aminotransferasa [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 TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No es necesario ajustar la dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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).

Pacientes de edad avanzada

Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - 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).

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-230654534-ABN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
Eliquis - Comprimidos recubiertos

Página 15 de 25

Cardioversión (FANY)

Los pacientes pueden continuar con apixaban mientras están siendo cardiovertidos.

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.

Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de ELIQUIS se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5% en agua (G5A), o jugo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas). Como alternativa, los comprimidos de ELIQUIS se pueden triturar y disolver en 60 ml de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Los comprimidos triturados de ELIQUIS son estables en agua, G5A, jugo de manzana, y puré de manzana hasta 4 horas.

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 si se considera que supone riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasias malignas 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 (UFH), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN) o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso o arterial central (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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, un estudio cuantitativo anti-Factor Xa calibrado 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).

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

IF-2018-23065453-APN-DERM#ANMAT

página 15 de 25

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
Eliquis - Comprimidos recubiertos

Página 16 de 25

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 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 de alto riesgo tras síndrome coronario agudo, 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 Hemostasis) 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.

Pacientes con prótesis valvulares cardíacas

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

Cirugía y procedimientos invasivos

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

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

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

ELIQUIS 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 (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Cardioversión).

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 (lumbal) 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.,

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

PIZZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
IF-2018-23065453-APN-DERM#ANMAT
Aprobada Legal

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
Elquis - Comprimidos recubiertos

Página 17 de 25

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, 2x 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.

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

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

Pacientes con cáncer activo

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

Pacientes con insuficiencia renal

La limitada cantidad de datos clínicos indica que las concentraciones plasmáticas de apixaban se incrementan en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min), lo que puede llevar a un riesgo aumentado de sangrado. Para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Para la prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV) los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) y pacientes que presenten dos de las siguientes características: creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

En pacientes con clearance de creatinina < 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixaban no está recomendado (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada

Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

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

Peso corporal

Un bajo peso corporal (≤ 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

IF-2018-23065453-APN-DERM#ANMAT

FRIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
Eliquis - Comprimidos recubiertos

Página 18 de 25

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

Debe utilizarse 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).

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

Recomendaciones de uso

1. La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.
2. Debido a que estos fármacos no cuentan aún con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).
3. Advertir a sus pacientes acerca de:
 - La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
 - Signos y síntomas de alarma y cuándo es necesario solicitar la atención de un profesional.
 - La necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos o cualquier personal de la salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.
 - Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.
4. No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.
5. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia.
6. Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

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

No se recomienda el uso de ELIQUIS en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa 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

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

IF-2018-23065453-APN-DERM#ANMAT

página 18 de 25

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
Elquis - Comprimidos recubiertos

Página 19 de 25

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.

En los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp se aplican las siguientes recomendaciones (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción):

- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban se debe usar con precaución;
- para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar apixaban ya que la eficacia se puede ver comprometida.

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 no electiva de fractura de cadera. Por tanto, no es recomendable en estos pacientes.

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 [PTT]) 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 mala absorción 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, claritromicina, amiodarona, verapamilo, y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la P-gp. Por ejemplo, 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. La claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentaron 1,6 veces y 1,3 veces el ABC medio y la C_{max} de apixaban respectivamente.

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

IF-2018-23065453-APN-**DERM#ANMAT**

página 19 de 25

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
Eliquis - Comprimidos recubiertos

Página 20 de 25

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, en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, apixaban se debe utilizar con precaución para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

No se recomienda apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, ya que la eficacia se puede ver comprometida (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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), o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg 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 PTTa), en comparación con la administración de medicamentos antiplaquetarios sin apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, RIN, y PTTa) 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 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 sulfinpirazona.

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.

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

IF-2018-23065453-APN-DERM#ANMAT

página 20 de 25

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
Eliquis - Comprimidos recubiertos

Página 21 de 25

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, y toxicidad en animales jóvenes.

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.

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.

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

PPF S.R.L.
M. C. MALEZCANO
IF-2018-23065453-APN-DERM#ANMAT
FOTOCOPIADO

ORIGINAL



REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad del apixaban se ha investigado en 7 ensayos clínicos en fase III incluyendo más de 21.000 pacientes. Más de 5.000 pacientes fueron incluidos en estudios de prevención del TEV, más de 11.000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de TEV, con una exposición total media de 20 días, 1,7 años y 221 días respectivamente (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

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

En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con apixaban, 2,5 mg dos veces al día, experimentó reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con apixaban fue de un 10% en los estudios de apixaban frente a enoxaparina. En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue del 24,3% en el estudio de apixaban frente a warfarina de un 9,6% en el estudio de apixaban frente al ácido acetilsalicílico.

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.

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en la Tabla a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas (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) para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente.

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)	Prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVt)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia	Frecuentes	-	-
Trombocitopenia	Poco frecuentes	-	-
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Hipersensibilidad y anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	-
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Hemorragia cerebral	-	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>			
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	-	-

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

IF-2018-23065453-APN-DERM#ANMAT

M. CECILIA LEZCANO
ALABORADORA TÉCNICA

ORIGINAL



Clasificación de órganos y sistemas MedDRA	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)	Prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVt)
Hemorragia intra-abdominal	-	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	-	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Náuseas	Frecuentes	-	-
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal	-	Poco frecuentes	-
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	-	Raras	-
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
Aumento de las transaminasas, 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 de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	-	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Hemorragia muscular	Raras	-	-
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Sangrado en el sitio de aplicación de inyecciones	-	Poco frecuentes	-
<i>Exploraciones complementarias</i>			
Sangre oculta en heces positiva	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	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	Poco frecuentes

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
Eliquis - Comprimidos recubiertos

Página 24 de 25

*No hubo recurrencias de prurito generalizado en CV 185057 (prevención a largo plazo de TEV)

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 posthemorrágica. 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).

Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite continuar monitoreando el equilibrio riesgo/beneficio del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten todas las sospechas de reacciones adversas de acuerdo con las regulaciones locales.

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_{max} . La vida media de eliminación de apixaban disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixaban solo, a 5,3 horas y 4,9 horas respectivamente cuando se administró carbón activado a las 2 y 6 horas de la administración de apixaban. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixaban.

Si el sangrado pusiera en peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) o Factor VIIa recombinante. Tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de ELIQUIS al final de la infusión, y se alcanzaron los valores basales a las 4 horas de iniciarse una infusión de 30 minutos de un CPP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CPP de 4-factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido ELIQUIS. Actualmente no hay experiencia con el uso de Factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixaban. Se debe considerar la readministración del Factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado. Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrados mayores.

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

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 60 comprimidos recubiertos
ELIQUIS 5 mg se presenta en envases que contienen 60 comprimidos recubiertos,

CONSERVACION

LLD_Arg_EuSpc_04Dec2017_v1.0

FRIZER S.R.L.
M. C. 11.157.120
B. N. 1.157.120

IF-2018-23065458-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
Eliquis - Comprimidos recubiertos

Página 25 de 25

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
Envasado y Acondicionado por: Bristol-Myers Squibb S.r.l., Anagni, Italia.

País de procedencia: Bélgica

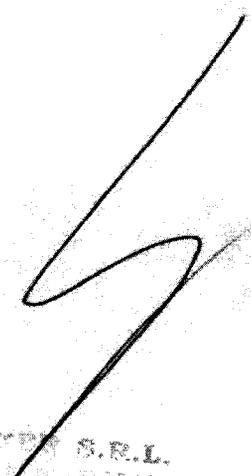
Importado por Pfizer S.R.L. Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza - Farmacéutica

Fecha última revisión:..../.../...

LPD:04/Dec/2017

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000



Pfizer S.R.L.
MESA DE ENTRADAS
ANMAT
FOLIO 701



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-23065453-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 16 de Mayo de 2018

Referencia: 2192-18-3 prospecto eliquis

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.16 11:53:14 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.16 11:53:20 -03'00'