

Eliquis[®] (apixabán)

Información de seguridad dirigida al profesional sanitario

Guía para el prescriptor

El objetivo de este material de seguridad es ofrecerle información acerca del riesgo de hemorragia asociado a este medicamento.

Lea estos materiales conjuntamente con la Ficha Técnica del producto disponible en <https://cima.aemps.es>

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión: Enero 2025

Disponible en la página web de la AEMPS: www.aemps.gob.es

Tabla de contenidos

Forma de administración y manejo de las dosis omitidas.... 5

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo 6

Posología 6

Reducción de dosis 6

Pacientes con insuficiencia renal..... 7

Pacientes con insuficiencia hepática 7

Pacientes sometidos a ablación por catéter 7

Pacientes sometidos a cardioversión 8

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..... 9

Posología 9

Pacientes con insuficiencia renal..... 10

Pacientes con insuficiencia hepática 10

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar 10

Pacientes con cáncer activo 10

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla 11

Posología 11

Pacientes con insuficiencia renal..... 11

Pacientes con insuficiencia hepática 12

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos 12

Posología en población pediátrica..... 12

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal 13

Pacientes pediátricos con insuficiencia hepática 13

Cambio de tratamiento con apixabán a otro tratamiento y viceversa	14
Situaciones clínicas en las que está contraindicado apixabán	15
Poblaciones con mayor riesgo de sangrado	16
Procedimientos quirúrgicos o invasivos	18
Interrupción temporal	19
Anestesia espinal/epidural o punción lumbar	19
Manejo clínico de los casos de sobredosis y hemorragia.....	20
Uso de las pruebas de coagulación	22
Notificación de sospechas de reacciones adversas.....	24
Tarjeta de Información para el Paciente	24

Forma de administración y manejo de las dosis omitidas

Este medicamento debe ingerirse con agua, con o sin alimentos.

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

Como alternativa, los comprimidos de Eliquis se pueden triturar y disolver en 60 ml de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica.

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

Si se omite una dosis de la mañana, se debe tomar inmediatamente en cuanto se tenga consciencia de ello; se puede tomar junto con la dosis de la noche. Si se omite una dosis de la noche, solo se puede tomar durante esa misma noche; el paciente no debe tomar dos dosis a la mañana siguiente. Al día siguiente, el paciente debe continuar con la toma de la dosis regular dos veces al día según lo recomendado.

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo

Los factores de riesgo incluyen ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática ($\geq$ Clase 2 escala NYHA).

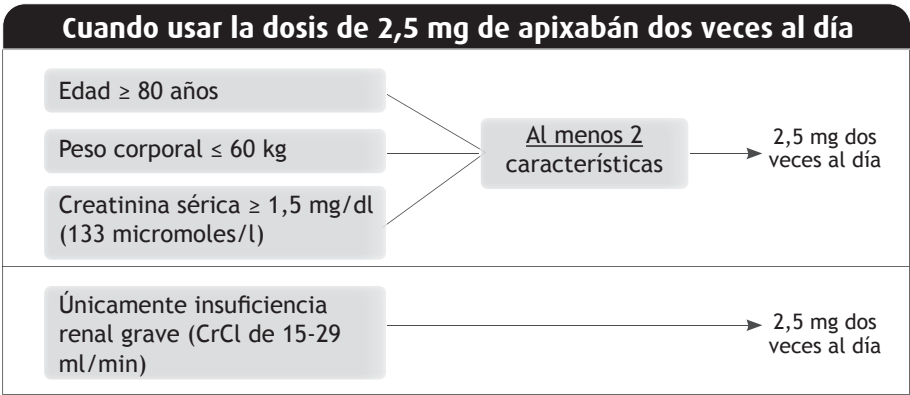
Posología

La dosis recomendada es de **5 mg dos veces al día** (mañana y noche).

El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

Reducción de dosis

Figura 1



Pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia renal	
Diálisis	No recomendado
Fallo renal (CrCl< 15 ml/min)	No recomendado
Insuficiencia renal grave (CrCl 15-29 ml/min)	Reducción de dosis a 2,5 mg dos veces al día
Insuficiencia renal leve (CrCl 51-80 ml/min) o moderada (CrCl 30-50 ml/min)	5 mg dos veces al día. No se requiere un ajuste de dosis a menos que el paciente cumpla los criterios de reducción de dosis a 2,5 mg dos veces al día basándonos en la edad, peso corporal y/o creatinina sérica (ver sección reducción de dosis)

Pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática	
Insuficiencia hepática asociada con coagulopatía y sangrado clínicamente relevante	Contraindicado
Insuficiencia hepática grave	No recomendado
Insuficiencia hepática leve/moderada (Child Pugh A/B)	Utilizar con precaución No requiere ajuste de dosis

Antes de iniciar el tratamiento, se debe medir la función hepática. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de transaminasas ALT/AST>2xLSN o bilirrubina total ≥1,5xLSN. Este medicamento debe utilizarse con precaución en esta población.

Pacientes sometidos a ablación por catéter (FANV)

El tratamiento con apixaban se puede continuar en pacientes que requieran una ablación por catéter.

Pacientes sometidos a cardioversión

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

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

Estado del paciente	¿Cumple el paciente los criterios para reducción de la dosis?	Régimen posológico
Inicio del tratamiento con apixabán	No	5 mg dos veces al día durante al menos 2 días y medio (un total de 5 dosis individuales) antes de la cardioversión.
	Sí	2,5 mg dos veces al día durante al menos 2 días y medio (un total de 5 dosis individuales) antes de la cardioversión
Tiempo insuficiente antes de la cardioversión para administrar el régimen previsto durante 2 días y medio (5 dosis de apixabán)	No	Dosis de carga de 10 mg de apixabán al menos 2 horas antes de la cardioversión, seguido por 5 mg dos veces al día
	Sí	Dosis de carga de 5 mg de apixabán al menos 2 horas antes de la cardioversión, seguido por 2,5 mg dos veces al día

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

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

Posología

Figura 2

DOSIS	MAÑANA	NOCHE	DOSIS MÁXIMA DIARIA
Tratamiento de la TVP aguda o EP (al menos 3 meses de duración)			
Día 1-7 10 mg dos veces al día	apixabán 5 mg + apixabán 5 mg	apixabán 5 mg + apixabán 5 mg	20 mg
Día 8 en adelante 5 mg dos veces al día	apixabán 5 mg	apixabán 5 mg	10 mg
Prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de completar 5 meses de tratamiento anticoagulante			
2,5 mg dos veces al día	apixabán 2,5 mg	apixabán 2,5 mg	5 mg

De acuerdo con las guías médicas disponibles, la duración del tratamiento (duración mínima: 3 meses) deberá individualizarse y se debe basar en factores de riesgo transitorios (p.ej. cirugía reciente, traumatismo, inmovilización). La duración del tratamiento deberá individualizarse tras una evaluación detallada del beneficio del tratamiento frente al riesgo de sangrado.

Pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia renal	
Diálisis	No recomendado
Fallo renal (CrCl < 15 ml/min)	No recomendado
Insuficiencia renal grave (CrCl 15-29 ml/min)	Usar con precaución
Insuficiencia renal leve (CrCl 51-80 ml/min) o moderada (CrCl 30-50 ml/min)	No requiere ajuste de dosis

Pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática	
Insuficiencia hepática asociada con coagulopatía y sangrado clínicamente relevante	Contraindicado
Insuficiencia hepática grave	No recomendado
Insuficiencia hepática leve/moderada (Child Pugh A/B)	Utilizar con precaución No requiere ajuste de dosis

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

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de transaminasas ALT/AST > 2xLSN o bilirrubina total $\geq 1,5$ xLSN. Este medicamento debe utilizarse con precaución en esta población.

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

Apixabán no está recomendado como alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con EP que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar.

Pacientes con cáncer activo

Los pacientes con cáncer activo pueden tener un riesgo elevado tanto de tromboembolismo venoso como de eventos de sangrado. Cuando se considere utilizar apixabán para el tratamiento de la TVP o EP en pacientes con cáncer, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los beneficios frente a los riesgos.

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

Posología

La dosis recomendada es de **2,5 mg dos veces al día** (mañana y noche). La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica.

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

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera la duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días.

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla la duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días.

Pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia renal	
Diálisis	No recomendado
Fallo renal (CrCl< 15 ml/min)	No recomendado
Insuficiencia renal grave (CrCl 15-29 ml/min)	Usar con precaución
Insuficiencia renal leve (CrCl 51-80 ml/min) o moderada (CrCl 30-50 ml/min)	No requiere ajuste de dosis

Pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática	
Insuficiencia hepática asociada con coagulopatía y sangrado clínicamente relevante	Contraindicado
Insuficiencia hepática grave	No recomendado
Insuficiencia hepática leve/moderada (Child Pugh A/B)	Utilizar con precaución No requiere ajuste de dosis

Antes de iniciar el tratamiento, se debe medir la función hepática. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de transaminasas AST/ALT > 2xLSN o bilirrubina total ≥ 1,5xLSN. Este medicamento debe utilizarse con precaución en esta población.

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

Posología en población pediátrica

El tratamiento con apixabán para pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad se debe iniciar después de al menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral inicial.

La dosis recomendada de apixabán se basa en una pauta posológica por niveles de peso corporal. La dosis recomendada de apixabán en pacientes pediátricos con un peso ≥ 35 kg se muestra en la tabla a continuación.

Según las guías de tratamiento del TEV en la población pediátrica, la duración del tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

Recomendación posológica para el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

		Días 1-7		Días 8 y posteriores	
Forma Farmacéutica	Peso corporal	Posología	Dosis máxima diaria	Posología	Dosis máxima diaria
Comprimidos recubiertos con película 2,5 mg y 5,0 mg	≥ 35 kg	10 mg dos veces al día	20 mg	5 mg dos veces al día	10 mg

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve o moderada.

No se han estudiado pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave y, por lo tanto, el tratamiento con apixabán no se recomienda en estos pacientes. Los umbrales de insuficiencia renal grave por sexo y edad postnatal se resumen en la sección 5.2 Insuficiencia renal de la ficha técnica.

Pacientes pediátricos con insuficiencia hepática

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

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

Cambio de tratamiento con apixabán a otro tratamiento y viceversa

Cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a apixabán y viceversa

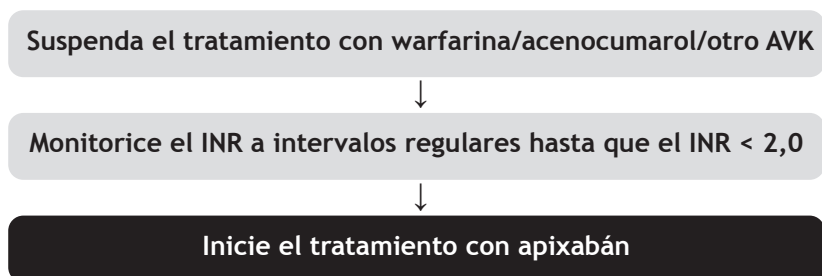
El cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a apixabán (y viceversa) puede hacerse en la siguiente dosis programada.

No administrar nunca ambos anticoagulantes simultáneamente.

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

Debe suspender (pacientes adultos y pediátricos) el tratamiento con warfarina/acenocumarol/otro AVK e iniciar el tratamiento con apixabán cuando el valor de INR sea $< 2,0$.

Figura 3



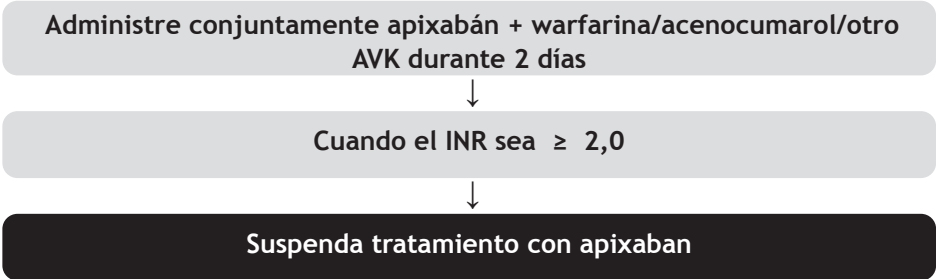
* Consulte las recomendaciones de dosificación según la indicación.

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

Quando cambie el tratamiento con apixabán a tratamiento con AVK, debe continuar con la administración de apixabán durante al menos dos días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración, debe medir el INR antes de la próxima dosis programada de apixabán. Debe continuar la coadministración hasta que el INR $\geq 2,0$.

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos.

Figura 4



Situaciones clínicas en las que está contraindicado apixabán

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Sangrado significativo y clínicamente activo.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.
- Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor.
- Úlcera gastrointestinal existente o reciente.
- Presencia de neoplasia maligna con alto riesgo de sangrado.
- Daño cerebral/espinal reciente
- Reciente cirugía cerebral/espinal/oftálmica
- Reciente hemorragia intracraneal
- Sospecha/existencia de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o grandes anomalías vasculares intraespinales/ intracerebrales

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante	
• Heparinas no fraccionadas (HNF), heparinas de bajo peso molecular (por ej. enoxaparina), derivados de heparinas (por ej. fondaparinux) • Anticoagulantes orales (por ej. Warfarina/acenocumarol, rivaroxaban, dabigatran).	Debido al incremento del riesgo de sangrado está contraindicado, excepto en circunstancias de cambio de tratamiento anticoagulante (ver <i>Cambio de tratamiento con apixabán a otro tratamiento y viceversa</i>), cuando las heparinas no fraccionadas (HNF) se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administra HNF durante la ablación por catéter en pacientes con FANV.

Poblaciones con mayor riesgo de sangrado

Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia. Interrumpa la administración en el caso de hemorragia grave.

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia	
Inhibidores de la agregación plaquetaria, ISRS/IRSN y AINEs	• El uso concomitante de apixabán con agentes antiplaquetarios aumenta el riesgo de sangrado. • Apixabán se debe usar con precaución cuando se administra concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) / inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAA) y/o inhibidores de P2Y12 (por ejemplo, clopidogrel). Hay experiencia limitada acerca de la administración conjunta con otros inhibidores de la agregación plaquetaria (como antagonistas de los receptores de GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextrano o sulfpirazona) o agentes trombolíticos. Como dichos agentes aumentan el riesgo de sangrado, no se recomienda la administración conjunta de estos productos con apixabán.

Factores que incrementan la exposición a/niveles plasmáticos de apixabán

Fallo renal	<i>Ver las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia renal dentro de cada indicación</i> • No se recomienda en pacientes con CrCl < 15 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis. • No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve/moderada. Pacientes con FANV • Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl 15-29 ml/min) deben recibir la dosis de 2,5 mg dos veces al día. • Los pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/l) + edad ≥ 80 años/peso corporal ≤ 60 kg deben recibir la de 2,5 mg dos veces al día.
Pacientes de edad avanzada	• No se requiere ajuste de dosis Pacientes con FANV • No se requiere ajuste de dosis excepto en combinación con otros factores (ver sección <i>Posología</i>)
Adultos con peso corporal ≤ 60 kg	• No se requiere ajuste de dosis Pacientes con FANV • No se requiere ajuste de dosis excepto en combinación con otros factores (ver sección <i>Posología</i>)
Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y/o de la P-gp	• No se recomienda el uso de apixabán en pacientes en tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. ritonavir)
Uso concomitante con inhibidores menos potentes del CYP3A4 y/o de la P-gp	• No se requiere ajuste de dosis cuando se administra concomitantemente por ejemplo con: amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina, y verapamilo

Factores que pueden reducir la exposición a niveles plasmáticos de apixabán

Uso concomitante con inductores potentes del CYP3A4 y/o de la P-gp

- La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (p.ej, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una disminución de ~50% en la concentración plasmática de apixabán, el cual se debe utilizar con precaución.

Tratamiento de TEV/EP

- No se recomienda apixabán

Procedimientos quirúrgicos o invasivos

Apixabán debe dejar de administrarse antes de una cirugía electiva/procedimientos invasivos (excluyendo cardioversión o ablación por catéter, siempre y cuando no se esté administrando HNF) con riesgo de sangrado (ver la tabla adjunta a continuación).

Si no puede retrasarse la cirugía/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.

En el caso de que un paciente requiera una cirugía electiva/procedimiento invasivo asociado con un riesgo elevado de sangrado, este medicamento debe interrumpirse con tiempo suficiente antes del procedimiento para reducir el riesgo de sangrado. Apixabán tiene un tiempo de vida media de ~12 horas. Se trata de un inhibidor reversible del Factor-Xa por lo que su actividad anticoagulante debe cesar transcurridas 24-48 horas desde la administración de la última dosis.

Interrupción de apixabán antes de la cirugía electiva

Riesgo bajo de sangrado

Procedimientos en los que, si se produce sangrado, este será mínimo, no-crítico por su localización y/o fácilmente controlable

Al menos 24 h antes de los procedimientos invasivos/cirugía electiva.

Riesgo moderado o elevado de sangrado

Incluye intervenciones en las que no puede excluirse la probabilidad de un sangrado clínicamente relevante o en las que el riesgo de sangrado sería inaceptable

Al menos 48 h antes de los procedimientos invasivos/cirugía electiva (> 4 semividas de eliminación)

Interrupción temporal

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo este medicamento, ya sea por motivos de sangrado activo, cirugía electiva o procedimientos invasivos, sitúa a los pacientes frente a un mayor riesgo de sufrir una trombosis. Deben evitarse periodos sin tratamiento y, de ser necesaria la interrupción temporal del tratamiento, este debe reinstaurarse lo antes posible siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se utiliza la anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar, los pacientes tratados con fármacos antitrombóticos tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo ó permanente.

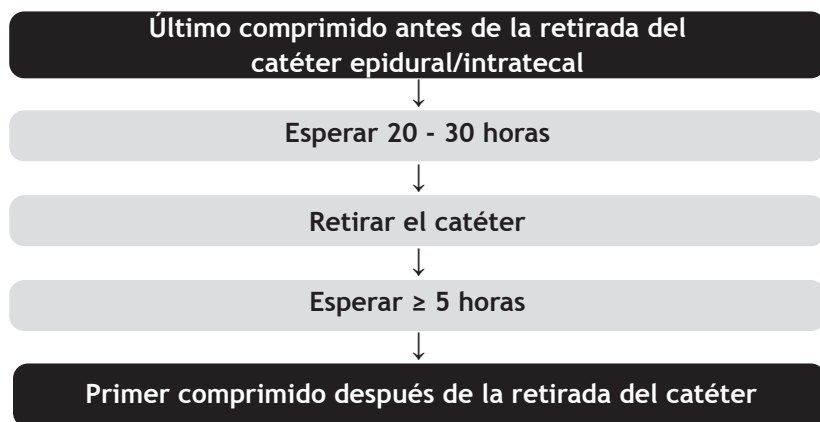
No existen datos clínicos sobre el uso de apixabán con catéteres intratecales/epidurales. En caso de ser necesarios y en base a las características farmacocinéticas de este fármaco, debería transcurrir un intervalo de 20-30 horas (es decir 2 veces la semivida de eliminación) entre la última dosis de apixabán y la retirada del catéter, y al menos omitir una dosis antes de la retirada del catéter.

La siguiente dosis de apixabán debe administrarse al menos 5 horas después de la retirada del catéter.

Al igual que con todos los anticoagulantes, la experiencia en bloqueo neuroaxial es limitada y por tanto se recomienda extremar la precaución cuando se utilice apixabán en presencia de bloqueo neuroaxial.

Los pacientes serán monitorizados estrechamente con respecto a la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej. adormecimiento/debilidad de las piernas), o trastornos funcionales del intestino o de la vejiga). Si se observa afectación neurológica, es necesario un diagnóstico/tratamiento urgente.

Figura 5



No hay datos disponibles sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuroaxial en pacientes pediátricos durante el tratamiento con apixabán. En tales casos, debe interrumpirse el tratamiento con apixabán y considerar un anticoagulante parenteral de acción corta.

Manejo clínico de los casos de sobredosis y hemorragia

Una sobredosis de apixabán puede producir un incremento del riesgo de sangrado. En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado, por ejemplo, hemostasis quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado, o la administración de un agente reversor para los inhibidores del factor Xa

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

En voluntarios adultos sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixabán, redujo el área bajo la curva (AUC) media en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto sobre la C_{max}. La media de t_{1/2} disminuyó de 13,4h cuando se administró apixabán solo a 5,3 h y 4,9 h respectivamente, cuando se administró carbón activado a las 2 y 6 horas de la administración de apixabán. Por tanto, la administración de carbón activado puede resultar útil para el manejo clínico de la sobredosis/ ingestión accidental de apixabán.

Para situaciones donde se necesite revertir la anticoagulación debido a una situación amenazante para la vida o a sangrado incontrolado, está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa (andexanet alfa) para adultos. También puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs)/factor VIIa recombinante. Tras finalizar una infusión de 30 minutos de un CPP de 4-factores en voluntarios sanos, se revirtieron los efectos farmacodinámicos del apixabán, tal y como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, alcanzándose valores basales a las 4 horas de iniciarse dicha infusión.

Actualmente no existe experiencia clínica en el uso de productos CPP de 4 factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido apixabán. Tampoco tenemos experiencia clínica con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixabán. Debe considerarse la re-dosificación del factor VIIa recombinante ajustando la dosis en función de la mejoría del sangrado.

Dependiendo de la disponibilidad local, debe considerarse la posibilidad de consultar a un hematólogo en el caso de sangrados de riesgo.

No se ha establecido ningún agente reversor específico (andexanet alfa) que inhiba el efecto farmacodinámico de apixabán en la población pediátrica (consultar la ficha técnica de andexanet alfa). También puede considerarse la transfusión de plasma congelado fresco o la administración de CCPs o factor VIIa recombinante.

En sujetos con insuficiencia renal irreversible, cuando se administró por vía oral una dosis única de 5 mg, la hemodiálisis disminuyó el AUC de apixabán en un 14%. Por lo tanto, no parece que se trate de una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixabán.

Uso de las pruebas de coagulación

Aunque el tratamiento con apixabán no requiere una monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos, un ensayo cuantitativo anti-factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que la exposición a este fármaco puede ayudar a tomar una decisión clínica, p.ej. sobredosis y cirugía de emergencia (ver ficha técnica).

Tiempo de protrombina (TP), INR y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)

Los cambios observados en adultos, en estas pruebas de coagulación a dosis terapéuticas son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad por lo que no se recomiendan para evaluar los efectos farmacodinámicos de este medicamento.

En el test ensayo de generación de trombina, apixabán reduce el potencial de la trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.

Pruebas anti-Factor Xa (FXa)

Apixabán también ha demostrado la actividad anti-Factor Xa de forma evidente por la disminución de la actividad enzimática del Factor Xa en múltiples kits comerciales anti-Factor Xa, aunque los resultados difieren entre los kits. En los estudios clínicos en adultos solo hay datos disponibles para el ensayo cromogénico de Rotachrom Heparin. La actividad anti-Factor Xa presenta una estrecha relación directa y lineal con la concentración plasmática de apixabán, alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que las concentraciones plasmáticas máximas de apixabán. La relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-factor Xa de apixabán es aproximadamente lineal en un amplio rango de dosis de apixabán.

La Tabla adjunta a continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación en adultos. En pacientes que toman apixabán para la prevención del TEV después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,6 veces en la actividad anti-factor Xa máxima a mínima. En pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman apixabán para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,7 veces en la actividad anti-factor Xa máxima a mínima. En pacientes que tomen apixabán 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.

Exposición y Actividad anti-Factor Xa en estado estacionario

	Apix. Cmax (ng/ml)	Apix. Cmin (ng/ml)	Actividad Anti-Xa Max de Apix. (UI/ml)	Actividad Anti- Xa Min de Apix. (UI/ml)
	Mediana [Percentil 5/95]			
Prevención del TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla				
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]
Prevención del ictus y de la embolia sistémica: FANV				
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]
Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP				
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]

* dosis ajustadas basadas en al menos 2 de los 3 criterios de reducción de dosis mostrados en la Figura 2

En los estudios pediátricos con apixabán se utilizó el ensayo de apixabán STA[®] Liquid Anti-Xa. Los resultados de estos estudios indican que la relación lineal entre la concentración de apixabán y la actividad anti-Factor Xa (AAX) es coherente con la relación documentada previamente en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente, puede notificar estas sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia de la filial de Bristol-Myers Squibb S.A. a través de:

Teléfono: 900 150 160

E-mail: informacion.medica@bms.com

Tarjeta de Información al Paciente (TIP)

La Tarjeta de Información para el Paciente (TIP) se encuentra en el interior del envase del medicamento junto con el Prospecto

En esta tarjeta se describen los signos o síntomas sugestivos de sangrado y se indica cuando deben solicitar atención médica urgente.

Asimismo, a través de la TIP, se informa a todos los profesionales sanitarios que el paciente está en tratamiento con el anticoagulante apixabán.

Se debe advertir a los pacientes o cuidadores que lleven consigo la TIP en todo momento y que se la muestren a cualquier profesional sanitario implicado en su tratamiento.

Recuerde a sus pacientes o cuidadores, la necesidad de informar a los profesionales sanitarios de que están tomando este medicamento si requieren someterse a un procedimiento quirúrgico o invasivo y la importancia de la adherencia al tratamiento.

Si usted está interesado en recibir una copia adicional de este material de seguridad, en su última versión actualizada, por favor contacte con nuestro departamento de Información Médica:

Teléfono: **900.150.160**

Email: **informacion.medica@bms.com**

www.bms.es