



1. NOMBRE(S) COMERCIALES DEL MEDICAMENTO

ELIQUIS® 2,5 mg Tabletas Recubiertas

ELIQUIS® 5 mg Tabletas Recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: apixaban

Las tabletas recubiertas de administración oral contienen 2,5 mg o 5 mg de apixaban.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas: 2,5 mg, 5 mg

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o de rodilla.

Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: fibrilación auricular no valvular (FA-NV)

ELIQUIS® está indicado para reducir el riesgo de ataque cerebral, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular *con uno o más factores de riesgo, incluyendo a los pacientes en los que no está indicada la warfarina*. En comparación con la warfarina, ELIQUIS® también causa menos hemorragias, incluyendo hemorragia intracraneal.

Tratamiento de TEV

ELIQUIS® está indicado para:

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)
- Prevención de TVP y EP recurrentes.

4.2 Posología y Método de Administración

ELIQUIS® se puede tomar con o sin alimentos.

Si se omite una dosis, el paciente debe tomar ELIQUIS® de inmediato y luego continuar con la administración dos veces al día como antes.

Dosis recomendada

Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla

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

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

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

Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: FA-NV

La dosis recomendada de ELIQUIS[®] es de 5 mg por vía oral dos veces al día.

Edad, peso corporal, creatinina sérica: En pacientes con al menos 2 de las siguientes características, edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS es de 2,5 mg dos veces al día.

Tratamiento de TVP y EP

La dosis recomendada de ELIQUIS[®] es de 10 mg por vía oral dos veces al día por 7 días, seguido de 5 mg por vía oral dos veces al día.

Prevención de TVP y EP recurrentes

La dosis recomendada de ELIQUIS[®] es de 2,5 mg por vía oral dos veces al día después de al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP.

Insuficiencia renal

Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (depuración de creatinina 15-29 ml/min) (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas – Insuficiencia renal**) Debido a que existe experiencia clínica limitada en pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min y no existen datos de pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes (ver secciones **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso – Insuficiencia renal y 5.2 Propiedades farmacocinéticas – Insuficiencia renal**).

Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: FA-NV

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina de 15 a 29 ml/min, excepto como se describe en la sección **4.2 Posología y Método de administración – Dosis recomendada – Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: FA-NV**. Debido a que no existe experiencia clínica en pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min, no se puede proporcionar una dosis recomendada.

No hay datos de pacientes sometidos a diálisis, por lo que no se recomienda ELIQUIS[®] en estos pacientes (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas – Insuficiencia renal**).

Tratamiento de TEV

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (depuración de creatinina 15-29 ml/min) (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas** – Insuficiencia renal) Debido a que existe experiencia clínica limitada en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min y no existen datos de pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes (ver secciones **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso** – Insuficiencia renal y **5.2 Propiedades farmacocinéticas** – Insuficiencia renal).

Insuficiencia hepática

ELIQUIS[®] puede ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B). No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso** – Insuficiencia hepática y **5.2 Propiedades farmacocinéticas** – Insuficiencia hepática).

ELIQUIS[®] no se recomienda a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso** – Insuficiencia hepática y **5.2 Propiedades farmacocinéticas** – Insuficiencia hepática).

Peso corporal

Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla
No se requiere ajustar la dosis (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: FA-NV
Vea la sección **4.2 Posología y Método de administración** – Dosis recomendada – Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: FA-NV.

Tratamiento de TEV

No se requiere ajustar la dosis (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Sexo

No se requiere ajustar la dosis (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Pacientes pediátricos y adolescentes

La eficacia y seguridad de ELIQUIS[®] en niños menores de 18 años no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Pacientes ancianos

Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla

No se requiere ajustar la dosis (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: FA-NV

Vea la sección **4.2 Posología y Método de administración** – Dosis recomendada – Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: FA-NV.

Tratamiento de TEV

No se requiere ajustar la dosis (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Cambiar de anticoagulantes parenterales a orales, o viceversa.

En general, cambiar de un tratamiento con anticoagulantes parenterales a ELIQUIS[®] (y viceversa) se puede hacer en la siguiente dosis programada.

Cambio de warfarina u otros antagonistas de la vitamina K (VKA) a ELIQUIS[®], o viceversa

Cuando cambie a pacientes de warfarina u otra terapia con VKA a ELIQUIS[®], suspenda el tratamiento con warfarina u otras terapias con VKA y empiece con ELIQUIS[®] cuando el cociente normalizado internamente (INR) sea menor de 2,0.

Al pasar de ELIQUIS[®] a warfarina, o a otra terapia con VKA, continúe con ELIQUIS[®] durante 48 horas después de la primera dosis de warfarina o de otra terapia con VKA.

Cirugía y procedimientos invasivos

ELIQUIS[®] se debe suspender al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o de procedimientos invasivos con riesgo moderado o alto de sangrado inaceptable o clínicamente significativo. ELIQUIS[®] debe suspenderse al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o de procedimientos invasivos con un bajo riesgo de sangrado o cuando el sangrado no sea en una ubicación crítica y se controle con facilidad. Si no es posible retrasar los procedimientos invasivos o la cirugía, proceda con la debida precaución teniendo en cuenta un aumento en el riesgo de hemorragia. El riesgo de hemorragia debe sopesarse frente a la urgencia de la intervención.

En pacientes con fibrilación auricular no valvular, un puente de anticoagulación durante 24 a 48 horas después de discontinuación de ELIQUIS[®] y antes de intervención generalmente no es necesario. ELIQUIS[®] se debe reiniciar después de la cirugía u otro procedimiento tan pronto como se haya establecido una hemostasia adecuada.

ELIQUIS[®] se puede iniciar o continuar en pacientes con FA-NV que pueden requerir cardioversión.

Para pacientes que no han sido tratados previamente con anticoagulantes, por lo menos 5 dosis de ELIQUIS[®] 5 mg dos veces al día [2.5 mg dos veces al día en pacientes que clasifican para una reducción de dosis (ver sección 4.2)] deben ser administradas previo a la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada (ver sección 5.1).

Si se requiere cardioversión previa a la administración de 5 dosis de ELIQUIS[®], una dosis de carga de 10 mg debe ser administrada, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. El régimen de dosificación debe ser reducido a una dosis de carga de 5 mg seguida por 2.5 mg dos veces al día si el paciente cumple el criterio para reducción de dosis (ver sección 4.2). La administración de la dosis de carga debe ser por lo menos 2 horas antes de la cardioversión (ver sección 5.1).

Se debe buscar confirmación antes de la cardioversión que el paciente haya tomado ELIQUIS[®] según lo recetado. Las decisiones sobre el inicio y la duración del tratamiento deben tener en cuenta las recomendaciones de pautas establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Hemorragia activa clínicamente significativa.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman ELIQUIS[®] deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de hemorragia. Se recomienda usar ELIQUIS[®] con precaución en condiciones con un mayor riesgo de hemorragia, como: trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos; enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa; endocarditis bacteriana; trombocitopenia; trastornos plaquetarios; antecedentes de ataque cerebral; hipertensión grave no controlada; y cirugía cerebral, de la columna, u oftalmológica reciente. ELIQUIS[®] no está recomendado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y en riesgo de hemorragia clínicamente relevante. La administración de ELIQUIS[®] debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave (ver sección **4.9 Sobre dosis**).

En caso de complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen de la hemorragia. El inicio del tratamiento adecuado, por ejemplo, la hemostasia quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado, debe ser considerado. Si una hemorragia potencialmente mortal no puede ser controlada por las medidas indicadas, podría considerarse la administración de concentrados de complejo de protrombina (CCP) o factor VIIa recombinante. Reversión de los efectos farmacodinámicos de ELIQUIS[®], como se demostró por cambios en los ensayos de generación de trombina, ha sido demostrada después de la administración de un CCP de 4 factores en pacientes sanos. Sin embargo, no hay experiencia clínica con el uso de productos de CCP con 4 factores para reversar el sangrado en individuos que han recibido ELIQUIS[®]. Actualmente no hay experiencia con el uso del factor VIIa recombinante en individuos que reciben apixaban.

Interrupción temporal de ELIQUIS[®]

La discontinuación de anticoagulantes, incluyendo ELIQUIS[®], por hemorragia activa, por cirugía electiva, o por procedimientos invasivos expone a los pacientes a un mayor riesgo de trombosis. Evite interrupciones en la terapia, y si la anticoagulación con ELIQUIS[®] debe ser temporalmente suspendida por la razón que sea, se reiniciará el tratamiento tan pronto como sea posible.

Insuficiencia renal

Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla

Debido a que existe experiencia clínica limitada en pacientes con depuración de creatinina <15 ml/min y no existen datos de pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes (ver secciones **4.2 Posología y Método de administración** – Insuficiencia renal – Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla y **5.2 Propiedades farmacocinéticas** – Insuficiencia renal).

Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: FA-NV

No existen datos de pacientes sometidos a diálisis, por lo que no se recomienda ELIQUIS[®] en estos pacientes (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas** – Insuficiencia renal).

Tratamiento de TEV

Debido a que existe experiencia clínica limitada en pacientes con depuración de creatinina <15 ml/min y no existen datos de pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes. (ver secciones **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso – Insuficiencia renal** y **5.2 Propiedades farmacocinéticas –**)

Insuficiencia hepática

ELIQUIS[®] no se recomienda a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas – Insuficiencia hepática**).

ELIQUIS[®] puede ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) (ver secciones **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso – Insuficiencia hepática** y **5.2 Propiedades farmacocinéticas – Insuficiencia hepática**).

Interacción con inhibidores potentes de Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y P-glicoproteína (P-gp)

ELIQUIS[®] puede ser administrado con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y con P-glicoproteína (P-gp), como azoles antimicóticos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol), inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden aumentar la exposición de apixaban en 2 veces (véase la sección **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

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

Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla

El uso concomitante de ELIQUIS[®] con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) puede conducir a una reducción de ~ 50% en la exposición del apixaban. Tenga precaución cuando se administre ELIQUIS conjuntamente con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (ver sección **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Prevención del ataque cerebral y la embolia sistémica: FA-NV

El uso concomitante de ELIQUIS[®] con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (p.ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) puede conducir a una reducción de ~50% en la exposición del apixaban. Tenga precaución al administrar ELIQUIS[®] conjuntamente con inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp (ver sección **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Tratamiento de TEV

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) puede conducir a una reducción de ~50% en la exposición del apixaban. Para el tratamiento de TVP o EP no se recomienda la administración de ELIQUIS[®] en pacientes que estén recibiendo un tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp (ver sección **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras**

formas de interacción). A fin de prevenir TVP y la EP recurrentes, tenga precaución al administrar ELIQUIS conjuntamente con inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp (ver sección **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).**

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia

El uso concomitante de ELIQUIS® con agentes antiplaquetarios aumenta el riesgo de hemorragia. Se debe tener cuidado si los pacientes están recibiendo tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como el ácido acetilsalicílico (ASA). No se recomienda el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria u otros agentes antitrombóticos con ELIQUIS® después de una cirugía (ver sección **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).**

En pacientes con fibrilación auricular y una condición que garantiza terapia antiplaquetaria sencilla o doble, se debe hacer una evaluación cuidadosa de los posibles beneficios frente a los riesgos potenciales antes de combinar este tratamiento con ELIQUIS®. En un estudio clínico de pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de ASA aumentó el riesgo de hemorragia mayor con apixaban, del 1,8% al 3,4% por año y aumentó el riesgo de hemorragia con warfarina del 2,7% al 4,6% por año. En este ensayo clínico se hizo un uso concomitante limitado (2,3%) de la terapia antiplaquetaria doble con apixaban.

En un estudio clínico se inscribió a pacientes con fibrilación auricular que tenían síndrome coronario agudo (SCA) y/o se sometieron a una intervención coronaria percutánea (ICP) y un período de tratamiento planificado con un inhibidor del P2Y12, con o sin ASA, y un anticoagulante oral (ya fuera apixaban o VKA) durante 6 meses. El riesgo de hemorragia mayor o CRNM (No Mayor Clínicamente Relevante), según ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis), fue significativamente más baja en los sujetos tratados con apixaban (24,7% por año), en comparación con los sujetos tratados con VKA (35,8% por año). La administración concomitante de ASA aumentó el riesgo de hemorragia mayor o CRNM según ISTH de un 21,0% por año a un 40,5% por año cuando se agregó a un tratamiento anticoagulante (ya fuera apixaban o VKA) además del inhibidor del P2Y12. Específicamente, la administración concomitante de ASA aumentó el riesgo de hemorragia importante o CRNM en los sujetos tratados con apixaban de un 16,4% por año a un 33,1% por año y aumentó el riesgo de hemorragia en los sujetos tratados con VKA de un 26,1% por año a un 48,4% por año.

En un ensayo clínico de pacientes de alto riesgo con síndrome coronario post agudo, sin fibrilación auricular, caracterizado por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, que recibieron ASA o una combinación de ASA y clopidogrel, se reportó un aumento significativo en el riesgo de hemorragia debido al apixaban en comparación con el placebo.

Anestesia espinal/epidural o punción

Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) o punción espinal/epidural, los pacientes tratados con agentes antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal que puede conducir a parálisis de larga duración o permanente. El riesgo de estos eventos puede ser aumentado por el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse por lo menos 5 horas

antes de la dosis inicial de ELIQUIS[®]. El riesgo también puede aumentar por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser monitoreados frecuentemente para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las piernas, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de una intervención neuroaxial, el médico debe considerar el posible beneficio frente al riesgo, en pacientes anticoagulados o en pacientes que van a ser anticoagulados para una tromboprofilaxis.

Cirugía por fractura de cadera

Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla

Apixaban no ha sido estudiado en ensayos clínicos con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar su eficacia y seguridad en dichos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda ELIQUIS[®] para estos pacientes.

Uso pediátrico

La eficacia y seguridad de ELIQUIS[®] en niños menores de 18 años no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Pacientes con válvulas cardíacas protésicas

La seguridad y eficacia de ELIQUIS[®] no se han estudiado en pacientes con válvulas cardíacas protésicas, con o sin fibrilación auricular. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ELIQUIS[®] en estos casos.

EP agudo en pacientes hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar.

Prevención de TEV: cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla programada

Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: NVAf

El tratamiento de la TEV

Iniciación de ELIQUIS[®] no se recomienda como una alternativa a la heparina no fraccionada para el tratamiento inicial de los pacientes con EP que presentan inestabilidad hemodinámica o que pueden sufrir trombólisis o embolectomía pulmonar.

Pacientes con síndrome antifosfolípido

Los anticoagulantes orales de acción directa (DOAC, por sus siglas en inglés), incluyendo ELIQUIS[®], no se recomiendan en pacientes con antecedentes de tromboembolismo a los que se les haya diagnosticado el síndrome antifosfolípido (SAF). En particular, para los pacientes que son triple-positivos (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con DOAC podría asociarse con mayores tasas de eventos trombóticos

recurrentes en comparación con la terapia con antagonistas de la vitamina K. No se ha establecido la eficacia y seguridad de ELIQUIS® en pacientes con SAF.

4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Efecto de otros medicamentos sobre Apixaban

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración conjunta de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2 veces en el ABC medio de apixaban y un aumento de 1,6 veces en la $C_{máx}$ media de apixaban. No se requiere ningún ajuste de dosis para apixaban con terapia concomitante con ketoconazol, sin embargo, apixaban se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con azoles antimicóticos como ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**).

Se espera que las sustancias activas que no se consideran inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamil, quinidina) aumenten la concentración plasmática de apixaban en menor medida. No se requiere ajuste de dosis para apixaban cuando es administrado con agentes que no son inhibidores potentes tanto del CYP3A4 como del P-gp. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderador del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, produjo un aumento de 1,4 veces en el ABC medio del apixaban y un aumento de 1,3 veces en la $C_{máx}$. El naproxeno (500 mg, dosis única), un inhibidor de la P-gp, pero no un inhibidor del CYP3A4, condujo a un aumento de 1,5 veces y 1,6 veces en el ABC medio y en la $C_{máx}$ de apixaban, respectivamente. Claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de P-gp e inhibidor fuerte del CYP3A4, lleva a un incremento de 1.6 veces y 1.3 veces en la ABC y $C_{máx}$ respectivamente.

Inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración conjunta de apixaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo una reducción aproximada del 54% y del 42% del ABC medio de apixaban y de la $C_{máx}$, respectivamente. El uso concomitante del apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) puede también conducir a una reducción de las concentraciones plasmáticas de apixaban. No es necesario ajustar la dosis para apixaban durante el tratamiento concomitante con estos agentes para la prevención de TEV tras una cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla, o para la prevención de embolia sistémica o ataque cerebral en pacientes con fibrilación atrial no valvular; sin embargo, se debe tener precaución al administrar conjuntamente inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**).

Para el tratamiento de TVP y EP, no se recomienda una terapia concomitante con inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso). Para la prevención de TVP y EP recurrente, el CYP3A4 y la P-gp deben coadministrarse con precaución (ver sección ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Anticoagulantes, inhibidores de la agregación plaquetaria y AINEs

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

Las interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas no fueron evidentes en sujetos sanos cuando se administró apixaban conjuntamente con ASA 325 mg una vez al día.

Apixaban administrado conjuntamente con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con la combinación de clopidogrel 75 mg y de ASA 162 mg 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 relevante del tiempo de sangrado o una inhibición adicional de la agregación plaquetaria en comparación con la administración de los agentes antiplaquetarios sin apixaban. Los aumentos en las pruebas de coagulación (TP, INR y TTPa) fueron consistentes con los efectos de apixaban solo.

El naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces y 1,6 veces en el ABC medio de apixaban y de la $C_{m\acute{a}x}$, en sujetos sanos, respectivamente. Se observaron los correspondientes incrementos por apixaban en las pruebas de coagulación. No se observaron cambios en el efecto de naproxeno en la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico ni tampoco una prolongación relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixaban y naproxeno.

Los pacientes con FA-NV con SCA y/o que se sometan a una ICP pueden recibir tratamiento con ELIQUIS[®] en combinación con agentes antiplaquetarios (consulte la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**)

A pesar de estos hallazgos, ELIQUIS[®] debe ser utilizado con precaución cuando se administra conjuntamente con AINE, ASA o inhibidores del P2Y12, debido a que estos medicamentos aumentan el riesgo de sangrado.

No se recomienda el uso concomitante de otros agentes asociados con hemorragias graves con ELIQUIS[®], como: heparinas no fraccionadas y derivados de heparina (incluyendo heparinas de bajo peso molecular (HBPM)), oligosacáridos inhibidores del FXa (por ejemplo, fondaparinux), inhibidores directos de la trombina II (por ejemplo, desirudina), agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextrano, sulfínpirazona, antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes orales. Cabe señalar que la heparina no fraccionada puede administrarse a dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o un catéter arterial (véase la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**).

Otras terapias concomitantes

No se observaron interacciones clínicamente significativas farmacocinéticas o farmacodinámicas cuando se administró apixaban conjuntamente con atenolol o con famotidina. La administración conjunta de 10 mg de apixaban con 100 mg de atenolol no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de apixaban. Después de la administración conjunta de los dos medicamentos, el ABC medio y la $C_{m\acute{a}x}$ media de apixaban fueron 15% y 18% más bajos que cuando se administró solo. La administración de 10 mg de apixaban con 40 mg de famotidina no tuvo efecto sobre el ABC o la $C_{m\acute{a}x}$ del apixaban.

Parámetros de laboratorio

Las pruebas de coagulación (por ejemplo, TP, INR y TTPa) se ven afectadas como se esperaba por el mecanismo de acción de apixaban (véase la sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas**). Los cambios observados en estas pruebas de coagulación a la dosis terapéutica esperada son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad (ver sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas**).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

Efecto de Apixaban sobre otros medicamentos

En estudios *in vitro* apixaban no mostró ningún efecto inhibitor del CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o del CYP3A4 (IC₅₀ >45 μM) y un efecto inhibitor débil sobre la actividad del CYP2C19 (IC₅₀ >20 μM) a concentraciones que son significativamente mayores que las concentraciones plasmáticas máximas observadas en pacientes. Apixaban no indujo CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 en una concentración de hasta 20 μM. Por lo tanto, no se espera que apixaban altere la depuración metabólica de medicamentos administrados conjuntamente que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor importante de la P-gp.

En estudios realizados en sujetos sanos, como se describe más adelante, apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de la digoxina, del naproxeno ni del atenolol.

Digoxina: La administración conjunta 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 al ABC o a la C_{máx} de la digoxina. Por lo tanto, apixaban no inhibe el sustrato para el transporte mediado por la P-gp.

Naproxeno: La administración conjunta de dosis únicas de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE de uso común, no tuvo ningún efecto sobre el ABC o la C_{máx} del naproxeno.

Atenolol: La administración conjunta de una dosis única de apixaban (10 mg) y atenolol (100 mg), un beta-bloqueador común, no alteró la farmacocinética del atenolol.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Existen datos limitados acerca del uso de apixaban en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva. Apixaban no se recomienda durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos disponibles en animales han demostrado la excreción de apixaban en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos y en lactantes.

Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o de interrumpir/abstenerse de la terapia con apixaban.

Fertilidad

Los estudios en animales tratados directamente con apixaban no han mostrado ningún efecto sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas

ELIQUIS[®] tiene influencia insignificante o nula sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Efectos Indeseables

Experiencia clínica

Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla

La seguridad de apixaban se ha evaluado en un estudio de fase II y en tres estudios de fase III que incluyeron 5924 pacientes expuestos a 2,5 mg de apixaban dos veces al día sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo electivo de cadera o de rodilla) tratados durante un máximo de 38 días.

En total, el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban dos veces al día experimentaron reacciones adversas. Al igual que con otros anticoagulantes, puede presentarse sangrado durante la terapia con apixaban en presencia de factores de riesgo asociados como lesiones orgánicas susceptibles de sangrar. Las reacciones adversas comunes fueron anemia, sangrado, contusión y náuseas. La incidencia global de reacciones adversas de sangrado, anemia y alteraciones de las transaminasas (por ejemplo, niveles de alanina aminotransferasa) fueron numéricamente inferiores en pacientes a los que se les estaba administrando apixaban en comparación con enoxaparina en estudios en fase II y fase III, en cirugía de reemplazo de cadera y de rodilla. Las reacciones adversas deben interpretarse en el entorno quirúrgico.

Al igual que con cualquier anticoagulante, el uso de ELIQUIS[®] puede estar asociado con un mayor riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido u órgano, que puede causar anemia post-hemorrágica. Los signos, los síntomas y la gravedad variarán de acuerdo con la localización y el grado o extensión de la hemorragia (ver secciones **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso** y **5.1 Propiedades farmacodinámicas**).

Las reacciones adversas en un estudio de fase II y en tres estudios de fase III se listan en la Tabla 1 clasificados por órganos y sistemas (MedDRA) y por frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas surgidas durante el tratamiento en pacientes post-quirúrgicos ortopédicos

Común (≥1/100 a <1/10)	Poco común (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>		
Anemia (incluyendo anemia postoperatoria y anemia hemorrágica, y los respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitopenia (incluyendo disminución en el conteo de plaquetas)	
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>		
		Hipersensibilidad
<i>Trastornos Oculares</i>		
		Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)
<i>Trastornos Vasculares</i>		
Hemorragia (incluyendo hematoma y hemorragia vaginal y uretral)	Hipotensión (incluyendo hipotensión por procedimiento)	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
	Epistaxis	Hemoptisis
<i>Trastornos Gastrointestinales</i>		
Náuseas	Hemorragia gastrointestinal	Hemorragia rectal, hemorragia

Común (≥1/100 a <1/10)	Poco común (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)
	(incluyendo hematemesis y melena), hematoquecia	gingival
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		
	Aumento de las transaminasas (incluyendo aumento de alanina aminotransferasa y alanina aminotransferasa anormal), aspartato aminotransferasa elevado, gamma-glutamil transferasa elevada, prueba de función hepática anormal, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre.	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
		Hemorragia muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
	Hematuria (incluyendo los respectivos parámetros de laboratorio)	
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</i>		
Contusión	Hemorragia posterior a un procedimiento (incluyendo hematoma posterior al procedimiento, hemorragia por herida, hematoma de un vaso en el sitio de la punción y hemorragia en el sitio del catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión (incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia operatoria	

Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: FA-NV

La seguridad de apixaban ha sido evaluada en los estudios ARISTOTLE y AVERROES, incluyendo 11284 pacientes expuestos a 5 mg de apixaban dos veces al día y 602 pacientes a 2,5 mg dos veces al día. Las exposiciones de apixaban fueron ≥ 12 meses para 9375 pacientes y ≥ 24 meses para 3369 pacientes en los dos estudios. En ARISTOTLE, la duración media de exposición fue de 89,2 semanas en apixaban y de 87,5 semanas en warfarina; el total de años-pacientes para exposición fue de 15534 en apixaban y de 15184 en warfarina. En AVERROES, la duración media de exposición fue de 59 semanas en ambos grupos con tratamiento; el total de años-pacientes para exposición fue de 3193 en apixaban y de 3150 en ASA.

La tasa de interrupción general debido a reacciones adversas fue del 1,8% para apixaban y del 2,6% para warfarina en el estudio ARISTOTLE, y fue del 1,5% para apixaban y del 1,3% para ASA en el estudio AVERROES. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con el sangrado fue numéricamente inferior en pacientes con apixaban en comparación con warfarina en el estudio ARISTOTLE (24,3% vs 31,0%), y fue similar en pacientes con apixaban en comparación con ASA en el estudio AVERROES (9,6% vs 8,5%).

Las reacciones adversas en los estudios ARISTOTLE y AVERROES se listan en la Tabla 2 clasificados por órganos y sistemas (MedDRA) y por frecuencia. Las asignaciones de frecuencia en la Tabla 2 se basan principalmente en las frecuencias observadas en el estudio ARISTOTLE. Las reacciones adversas observadas en el estudio AVERROES fueron consistentes con las observadas en el estudio ARISTOTLE.

Tabla 2: Reacciones adversas surgidas durante el tratamiento en pacientes FA-NV

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>		
	Hipersensibilidad (incluyendo hipersensibilidad al medicamento, como erupciones cutáneas y reacciones anafilácticas como edema alérgico)	
<i>Trastornos del Sistema nervioso</i>		
	Hemorragia cerebral, otra hemorragia intracraneal o intramedular (incluyendo hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea y hematoma espinal)	
<i>Trastornos Oculares</i>		
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)		
<i>Trastornos Vasculares</i>		
Otras hemorragias, hematomas	Hemorragia intraabdominal	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Epistaxis	Hemoptisis	Hemorragia del tracto respiratorio (incluyendo

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)
		hemorragia alveolar pulmonar, hemorragia laríngea y faríngea)
<i>Trastornos Gastrointestinales</i>		
Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hematemesis y melena), hemorragia rectal, sangrado gingival	Hemorragia hemorroidal, hematoquecia, sangrado bucal	Hemorragia retroperitoneal
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
Hematuria		
<i>Trastornos del sistema reproductor y del seno</i>		
	Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		
	Sangrado en el sitio de aplicación	
<i>Investigaciones</i>		
	Sangre oculta positiva	
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</i>		
Contusión	Hemorragia traumática, hemorragia posterior al procedimiento, hemorragia en el sitio de la incisión	

Tratamiento de TEV

Se ha evaluado la seguridad de apixaban en los estudios AMPLIFY y AMPLIFY-EXT, que incluyeron 2676 pacientes expuestos a apixaban 10 mg dos veces al día, 3359 pacientes expuestos a apixaban 5 mg dos veces al día y 840 pacientes expuestos a apixaban 2,5 mg dos veces al día. La duración media de la exposición a apixaban fue de 154 días y a la enoxaparina/warfarina fue de 152 días en el estudio AMPLIFY. La duración media de la exposición a apixaban fue de aproximadamente 330 días y al placebo fue de 312 días en el estudio AMPLIFY-EXT.

En el estudio AMPLIFY, hubo reacciones adversas relacionadas con sangrado en 417 (15,6%) pacientes tratados con apixaban en comparación con 661 (24,6%) pacientes tratados con enoxaparina/warfarina. La tasa de interrupción del tratamiento a causa de eventos de sangrado fue de 0,7% en pacientes tratados con apixaban en comparación con 1,7% en los pacientes tratados con enoxaparina/warfarina en el estudio AMPLIFY.

En el estudio AMPLIFY-EXT, hubo reacciones adversas relacionadas con sangrado en 219 (13,3%) pacientes tratados con apixaban, en comparación con 72 (8,7%) de los pacientes tratados con placebo. La tasa de interrupción del tratamiento a causa de eventos de sangrado fue de 1% en los pacientes tratados con apixaban, en comparación con 0,4% en los pacientes del grupo de placebo en el estudio AMPLIFY-EXT.

Las reacciones adversas comunes ($\geq 1\%$) fueron sangrado gingival, epistaxis, contusión, hematuria, hematoma y menorragia.

En la Tabla 3 se enumeran las reacciones adversas en los estudios AMPLIFY y AMPLIFY-EXT y su frecuencia según la clasificación de órganos del sistema (MedDRA).

Tabla 3: Reacciones adversas surgidas del tratamiento en pacientes con VETtx

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)
<i>Trastornos del sistema linfático y sanguíneos</i>		
		Anemia hemorrágica, diátesis hemorrágica, hematomas espontáneos
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
		Hemorragia cerebral, apoplejía hemorrágica
<i>Trastornos oculares</i>		
	Hemorragia conjuntival	Hemorragia ocular, hemorragia de retina, hemorragia escleral, hemorragia vítrea
<i>Trastornos laberínticos y del oído</i>		
		Hemorragia de oído
<i>Trastornos cardíacos</i>		
		Hemorragia del pericardio
<i>Trastornos vasculares</i>		
Hematomas		Hemorragia, hematoma intraabdominal, shock hemorrágico
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Epistaxis	Hemoptisis	Hemorragia alveolar pulmonar
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Sangrado gingival	Hemorragia rectal, hematoquecia, hemorragia hemorroidal, hemorragia gastrointestinal, hematemesis	Melena, hemorragia anal, hemorragia por úlcera gástrica, hemorragia bucal, hematoma en pared abdominal, síndrome Mallory-Weiss, hemorragia gástrica, hemorragia por úlcera péptica, hemorragia del intestino delgado
<i>Trastornos de los tejidos cutáneos y subcutáneos</i>		
	Equimosis, hemorragia cutánea	Petequias, púrpura, tendencia exacerbada al sangrado, ampollas con sangre, hemorragia por úlcera cutánea

Tabla 3: Reacciones adversas surgidas del tratamiento en pacientes con VETtx

Común (≥1/100 a <1/10)	Poco común (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)
<i>Trastornos del tejido conectivo y músculoesqueléticos</i>		
		Hemorragia muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
Hematuria		Hemorragia del tracto urinario
<i>Trastornos del sistema reproductor y de las mamas</i>		
Menorragia	Hemorragia vaginal, metrorragia	Menometrorragia, hemorragia uterina, hemorragia genital, hematomas en senos, hematospermia, hemorragia posmenopáusica
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		
	Hematomas en el sitio de inyección, hematomas en el sitio de la punción del vaso sanguíneo	Hemorragia en el sitio de inyección, hematomas en el sitio de infusión
<i>Investigaciones</i>		
	Sangre presente en la orina, sangre oculta positiva	Sangre oculta, examen positivo de eritrocitos en la orina
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</i>		
Contusión	Hemorragia traumática, hemorragia posterior al procedimiento, hemorragia por herida	Hematoma periorbital, pseudoaneurisma vascular, hematoma subcutáneo, hematoma por procedimiento, hematoma posterior a procedimiento, hematoma extradural hematoma renal, hemorragia subdural

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto para ELIQUIS[®]. Una sobredosis de ELIQUIS[®] puede dar lugar a un mayor riesgo de hemorragia.

En estudios clínicos controlados, el apixaban administrado por vía oral en sujetos sanos en dosis de hasta 50 mg al día 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 efectos adversos clínicamente relevantes.

La administración de carbón activado entre 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixaban redujo el ABC medio de apixaban en 50% y 27%, respectivamente, y no afectó la C_{máx}. El promedio de vida media de apixaban se redujo de 13,4 horas cuando se administraba apixaban solo, a 5,3 horas y 4,9 horas, respectivamente, cuando se administraba carbón activado entre 2 y 6 horas

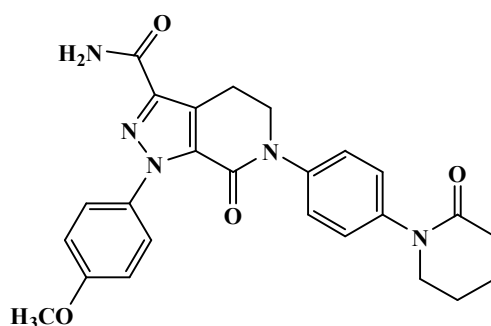
después de apixaban. Por lo tanto, la administración de carbón activado puede resultar útil en el manejo de la sobredosis o ingestión accidental de apixaban.

Es poco probable que la hemodiálisis sea un medio efectivo para el manejo de la sobredosis de apixaban (ver sección **Insuficiencia renal**).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Apixaban, un inhibidor selectivo del factor de coagulación Xa (FXa), se describe químicamente como 1-(4-Metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidina-1-yl)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina-3-carboxamida. Su fórmula molecular es $C_{25}H_{25}N_5O_4$, que corresponde a un peso molecular de 459,5. Apixaban tiene la siguiente fórmula estructural:



Apixaban es un polvo blanco a amarillo claro. A pH fisiológico (1,2 - 6,8), apixaban no ioniza; su solubilidad acuosa a través del rango de pH fisiológico es de ~ 0,04 mg/ml.

Mecanismo de acción

Apixaban es un inhibidor potente, oral, reversible, directo y altamente selectivo al sitio del FXa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixaban inhibe el FXa libre y el unido al coágulo, y la actividad protrombinasa. Apixaban no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria, pero indirectamente inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina. Al inhibir el FXa, apixaban previene la generación de trombina y el desarrollo de trombos. Los estudios preclínicos de apixaban en modelos animales han demostrado la eficacia antitrombótica en la prevención de la trombosis arterial y venosa en dosis que preservan la hemostasia.

Los efectos farmacodinámicos de apixaban reflejan el mecanismo de acción (inhibición del FXa). Como resultado de la inhibición del FXa, apixaban prolonga pruebas de coagulación como tiempo de protrombina (TP), INR y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Los cambios observados en estas pruebas de coagulación a la dosis terapéutica esperada son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. No se recomiendan para evaluar los efectos farmacodinámicos del apixaban. En el ensayo de generación de trombina, apixaban redujo el potencial endógeno de trombina al medir la generación de trombina en plasma humano.

El apixaban también demuestra actividad anti-FXa como es evidente por la reducción en la actividad enzimática del FXa datos de estudios clínicos en el ensayo cromogénico Rotachrom® Heparina. La actividad anti-FXa exhibe una estrecha relación lineal directa con la concentración plasmática de apixaban, alcanzando valores máximos en el momento de las concentraciones plasmáticas máximas de apixaban. La relación entre la concentración plasmática de apixaban y la actividad anti-FXa es lineal en un amplio rango de dosis de apixaban, La dosis y los cambios observados relacionados con la

concentración después de la administración de apixaban son más pronunciados, y menos variables, con actividad anti-FXa en comparación con las pruebas de coagulación.

La Tabla 4 a continuación muestra la exposición predicha en estado estable y la actividad antifactor Xa para cada indicación. En los pacientes que toman apixaban para la prevención de TEV tras una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, los resultados muestran una fluctuación inferior a 1,6 veces en los niveles de pico a valle. En pacientes con fibrilación atrial no valvular que toman apixaban para la prevención de embolismo sistémico y ataque cerebral, los resultados muestran una fluctuación inferior a 1,7 veces en los niveles de pico a valle. En pacientes que toman apixaban para el tratamiento de TEV o para prevención de la recurrencia de TEV, los resultados muestran una fluctuación inferior a 2,2 veces en los niveles de pico a valle.

Tabla 4: Exposición en estado estable a Apixaban (ng/mL) y actividad Anti-Xa (UI/mL)

	Apix. Cmáx	Apix. Cmín	Apix. Anti-Xa Máx. actividad	Apix. Anti-Xa Mín actividad
	Mediana [Percentil 5.º, 95.º]			
<i>Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla</i>				
<i>2,5 mg BID</i>	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Prevención de embolismo sistémico y ataque cerebral: FA-NV</i>				
2,5 mg BID*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg BID	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Tratamiento de TEV</i>				
2,5 mg BID	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,1 [0,47; 2,4]	0,51 [0,17; 1,4]
5 mg BID	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,93; 4,8]	1,0 [0,35; 2,8]
10 mg BID	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,0 [1,8; 9,1]	1,9 [0,65; 5,3]

* Dosis ajustada a la población basada en 2 de 3 criterios de reducción de la dosis en el estudio ARISTOTLE.

Aunque el tratamiento con apixaban no requiere monitoreo de rutina de la exposición, un ensayo calibrado cuantitativo anti-FXa puede ser útil en situaciones donde el conocimiento de la exposición de apixaban puede ayudar a tomar decisiones clínicas informadas.

INFORMACIÓN SOBRE ESTUDIOS CLÍNICOS

Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla

El programa clínico de apixaban fue diseñado para demostrar la eficacia y seguridad de Apixaban para la prevención de TEV en un amplio rango de pacientes adultos sometidos a reemplazo electivo de cadera o de rodilla. Se asignó un total de 8464 pacientes en forma aleatoria en dos estudios pivotales, doble ciego, multinacionales, comparando el apixaban de 2,5 mg por vía oral dos veces al día o enoxaparina 40 mg una vez al día. Estuvieron incluidos en este total 1262 pacientes de 75 años o mayores, 1004 con bajo peso (≤ 60 kg), 1495 pacientes con IMC ≥ 33 kg/m² y 437 pacientes con insuficiencia renal grave o moderada. El estudio ADVANCE-3 incluyó 5407 pacientes sometidos a reemplazo electivo de cadera, y el estudio ADVANCE-2 incluyó 3057 pacientes sometidos a reemplazo electivo de rodilla. Los sujetos recibieron 2,5 mg de apixaban por vía oral dos veces al día

(po bid) o 40 mg de enoxaparina administrados por vía subcutánea una vez al día (sc od). La primera dosis de apixaban se administró 12 a 24 horas después de la cirugía, mientras que la enoxaparina se inició 9 a 15 horas antes de la cirugía. Tanto apixaban como enoxaparina se administraron durante 32-38 días en el estudio ADVANCE-3 y durante 10-14 días en el estudio ADVANCE-2.

Apixaban demostró una reducción estadísticamente superior en el criterio de valoración primario, un compuesto de todos los TEV/muerte por cualquier causa, y en el criterio de valoración del TEV mayor, una combinación de TVP proximal, PE no fatal y muerte relacionada con TEV, en comparación con la enoxaparina en las cirugías electivas de cadera o de reemplazo de rodilla (ver Tabla 5).

Tabla 5: Resultados de la eficacia de los estudios pivotaes en fase III

Estudio	ADVANCE-3 (cadera)			ADVANCE-2 (rodilla)		
	Apixaban 2,5 mg po bid 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg sc od 35 ± 3 d	valor de p	Apixaban 2,5 mg po bid 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg sc od 12 ± 2 d	valor de p
Total de TEV/muerte por cualquier causa						
Número de eventos/sujetos	27/1949 1,39%	74/1917 3,86%	<0,000 1	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,000 1
Tasa de eventos						
Riesgo relativo 95% CI	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
TEV mayor						
Número de eventos/sujetos	10/2199 0,45%	25/2195 1,14%	0,0107	13/1195 1,09%	26/1199 2,17%	0,0373
Tasa de eventos						
Riesgo relativo 95% CI	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Los criterios de seguridad de hemorragia mayor, de hemorragia compuesta mayor y no mayor clínicamente relevante (CRNM), y de todas las hemorragias, mostraron tasas similares en pacientes tratados con apixaban de 2,5 mg en comparación con enoxaparina de 40 mg (ver Tabla 6). Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado del sitio quirúrgico.

En ambos estudios de fase III, el sangrado se evaluó a partir de la primera dosis del medicamento del estudio de doble ciego, que era enoxaparina o bien placebo inyectable, administrado de 9 a 15 horas antes de la cirugía. El sangrado durante el período de tratamiento incluyó eventos que ocurrieron antes de la primera dosis de apixaban, que fue administrada de 12-24 horas después de la cirugía. El sangrado durante el período de tratamiento después de la cirugía sólo incluyó eventos que ocurrieron después de la primera dosis del medicamento en estudio después de la cirugía. Más de la mitad de los casos de hemorragia mayor en el grupo de apixaban ocurrieron antes de la primera dosis de apixaban. La Tabla 6 muestra los resultados de sangrado del período de tratamiento y del período de tratamiento posterior a la cirugía.

Tabla 6: Resultados de los estudios pivotaes en fase III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg po bid 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg sc od 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg po bid 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg sc od 12 ± 2 d
Todos los tratados	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Período de tratamiento				
Mayor	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatal	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%)
Periodo de tratamiento posterior a la cirugía				
Mayor	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatal	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.

Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: FA-NV

El programa clínico fue diseñado para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para la prevención del ataque cerebral y la embolia sistémica en pacientes aptos para VKA (ARISTOTLE) y en pacientes no aptos para VKA (AVERROES). Ambos estudios fueron ensayos aleatorizados, doble ciego, en paralelo, multinacionales con el ingrediente activo controlado (vs. warfarina en ARISTOTLE y vs. ASA en AVERROES), en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular, paroxística, persistente o permanente o con palpitación auricular (FA1) y uno o más de los factores de riesgo adicionales siguientes:

- ataque cerebral o accidente isquémico transitorio (TIA) previo (también embolismo sistémico previo en ARISTOTLE)
- edad ≥ 75 años
- hipertensión arterial que requiere tratamiento
- diabetes mellitus
- insuficiencia cardíaca \geq New York Heart Association Clase 2
- disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF)
- enfermedad arterial periférica documentada (solamente AVERROES)

Tabla 7: Características demográficas de pacientes en los estudios clínicos

	ARISTOTLE	AVERROES
Sujetos aleatorizados	18201	5598
Edad promedio	69,1	69,9
≥ 65 años	69,9%	69,3%
≥ 75 años	31,2%	33,8%
Género		
Masculino	64,7%	58,5%
Femenino	35,3%	41,5%
Raza		
Blanco/caucásico	82,6%	78,6%
Asiático	14,5%	19,4%
Negro/afroamericano	1,2%	0,6%
Ataque cerebral o TIA previo	18,6%	13,6%
Hipertensión	87,4%	86,4%
Diabetes	25,0%	19,6%
Insuficiencia cardíaca	(o LVEF ≤40%) 35,4%	(o LVEF ≤35%) 33,7%
Puntuación media de CHADS ₂	2,1	2,0
CHADS ₂ ≤1	34,0%	38,3%
CHADS ₂ =2	35,8%	35,2%
CHADS ₂ ≥3	30,2%	26,5%

Estudio ARISTOTLE: Los pacientes fueron asignados al azar para tratamiento con 5 mg de apixaban por vía oral dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados, 4,7%) o warfarina (objetivo INR rango de 2,0-3,0) y seguidos durante una media de 89,86 semanas para apixaban y 87,79 semanas para warfarina. La dosis de 2,5 mg de apixaban dos veces al día fue asignada a pacientes con al menos 2 de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica ≥ 1,5mg/dl (133 micromoles/l). 43% sin tratamiento previo con VKA, definidos como que no lo habían recibido anteriormente o habían recibido ≤ 30 días consecutivos de tratamiento con warfarina u otro VKA. La enfermedad de las arterias coronarias estaba presente en el 33,2% de los pacientes.

En los pacientes aleatorizados para warfarina, la mediana del porcentaje de tiempo en rango terapéutico (INR 2-3) fue del 66%.

El objetivo primario del estudio fue determinar si 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados) no era inferior a la warfarina para la prevención del ataque cerebral (isquémico, hemorrágico, o no especificado) y de la embolia sistémica. Las evaluaciones de la superioridad de apixaban frente a la warfarina se especificaron previamente también para el criterio primario de valoración y para la mortalidad por cualquier causa.

Los resultados clave del estudio se especificaron previamente y se probaron de una manera secuencial y jerárquica para conservar el error general tipo 1. El apixaban se probó comparándolo con la warfarina para determinar: (1) la no inferioridad en la variable combinada de ataque cerebral y embolia sistémica, (2) la superioridad en la variable combinada de ataque cerebral y embolia sistémica, (3) la superioridad en la hemorragia mayor, y (4) la superioridad sobre todas las causas de muerte.

En el estudio, apixaban logró la superioridad estadísticamente significativa en la variable principal de la prevención de ataque cerebral (isquémico o hemorrágico) y embolia sistémica (ver Tabla 8 y Figura 1). También logró la superioridad estadísticamente significativa en muerte por todas las causas (ver Tabla 8). Las reducciones numéricas se observaron tanto para CV como para muertes no CV.

El apixaban redujo la incidencia de ataque cerebral en comparación con la warfarina en cada categoría de gravedad de ataque cerebral, incluyendo ataques cerebrales menos graves (puntuación de Rankin 0 a 2, HR=0,89 [CI=0,64 a 1,26]) y los ataques cerebrales clínicamente más importantes fatales o incapacitantes (puntuación de Rankin 3 a 6, HR=0,71 [CI=0,54 a 0,94]). La reducción en la incidencia de ataque cerebral y embolia sistémica se observó independientemente del riesgo de ataque cerebral en la entrada según la puntuación de la clasificación de CHADS₂.

Tabla 8: Resultados clave de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE

	Apixaban N=9120 n (%/año)	Warfarina N=9081 n (%/año)	Cociente de riesgo (95% CI)	Valor de P
Ataque cerebral o embolia sistémica*	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Ataque cerebral				
Isquémico o indeterminado	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)	
Todas las causas de muerte*†	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465

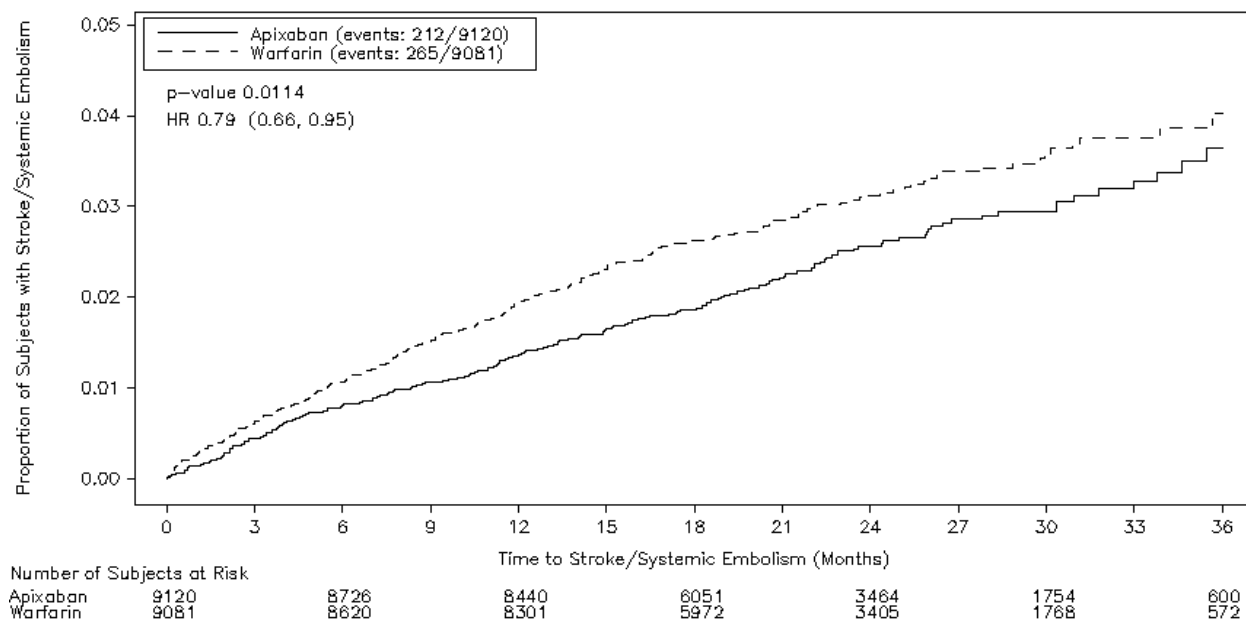
* Evaluado mediante estrategia de prueba secuencial para superioridad diseñada para controlar el error general tipo 1 en el ensayo.

† Criterio de valoración secundario.

Los eventos asociados a cada criterio se contaron una vez por cada sujeto, pero los sujetos pueden haber contribuido a varios criterios de valoración.

La tasa de infarto de miocardio fue similar entre los grupos de tratamiento con apixaban y warfarina (0,59%/año y 0,61%/año, respectivamente).

Figura 1: Estimación del tiempo en la curva de Kaplan-Meier para primer ataque cerebral o embolia sistémica en el estudio ARISTOTLE.



Los centros fueron clasificados *post hoc* por el porcentaje de tiempo que los pacientes tratados con warfarina estuvieron en rango terapéutico (INR 2-3). Los hallazgos para ataque cerebral/embolia, hemorragias mayores y mortalidad por diferentes causas se muestran para centros por arriba y por debajo del nivel medio de control del INR en la Tabla 9. Los beneficios de apixaban en relación con la warfarina fueron consistentes en los pacientes inscritos en los centros de control del INR por debajo o por encima de la mediana.

Tabla 9: Centro de Control de INR en el estudio ARISTOTLE

	Centros con control de INR por debajo de la mediana del 66% Cociente de riesgo (95% intervalo de confianza)	Centros con control de INR por arriba de la mediana del 66% Cociente de riesgo (95% intervalo de confianza)
Ataque cerebral/embolia sistémica	0,78 (0,62; 0,98)	0,81 (0,61; 1,08)
Hemorragia mayor	0,56 (0,45; 0,70)	0,82 (0,68; 1,00)
Mortalidad por todas las causas	0,86 (0,74; 1,00)	0,93 (0,79; 1,10)

Estudio AVERROES: Los pacientes fueron asignados al azar para el tratamiento con 5 mg de apixaban por vía oral dos veces al día (o de 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados, el 6,4%) o 81 a 324 mg de ASA una vez al día. La selección de una dosis de 81, 162, 243, o 324 mg de ASA fue a criterio del investigador en donde el 90,5% de los sujetos recibieron al azar, una dosis de 81 mg (64,3%) o de 162 mg (26,2%).

En el estudio, se trató con la terapia VKA, pero suspendió en el 40% de los pacientes antes de la inscripción. Las razones comunes para la inconveniencia de la terapia con VKA en el estudio

AVERROES incluyó incapacidad/improbabilidad de obtener INRs a los intervalos solicitados (42,6%), el paciente rechazó el tratamiento con VKA (37,4%), puntuación CHADS₂ = 1 y el médico no recomendó VKA (21,3%), no se pudo confiar en que el paciente cumpliera con las instrucciones de medicación VKA (15,0%), y dificultad/dificultad esperada para contactar al paciente en caso de cambio urgente de dosis (11,7%).

El objetivo primario del estudio fue determinar si 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados) era superior a ASA (81-324 mg QD) para prevenir el resultado compuesto de ataque cerebral o embolia sistémica. Las estimaciones de la superioridad del apixaban frente al ASA también fueron pre-especificadas para los eventos vasculares mayores (resultado compuesto de ataque cerebral, embolia sistémica, infarto de miocardio o muerte vascular) y mortalidad por diferentes causas.

AVERROES se suspendió prematuramente por recomendación del Comité Independiente de Monitorización de Datos del ensayo, que encontró que un análisis intermedio predefinido reveló una clara evidencia de que apixaban proporcionaba una reducción clínicamente importante en el ataque cerebral y la embolia sistémica y un perfil de seguridad aceptable.

En el estudio, apixaban demostró la superioridad estadísticamente significativa en la variable principal de la prevención de ataque cerebral (isquémico o hemorrágico) y embolia sistémica (ver Tabla 10 y Figura 2). Se observó una reducción clínicamente importante en el criterio clave compuesto de valoración secundaria del ataque cerebral, de la embolia sistémica, del infarto de miocardio o de la muerte vascular (véase tabla 10).

Apixaban redujo la incidencia de ataque cerebral en comparación con el ASA en cada categoría de gravedad de ataque cerebral (puntuación modificada de Rankin 0 a 2, HR=0,51 [CI=0,29; 0,91]; (puntuación de Rankin 3 a 6, HR=0,43 [CI=0,28; 0,65]). Se observó la reducción en la incidencia de ataque cerebral independientemente del riesgo de ataque cerebral a la entrada según la puntuación de la clasificación de CHADS₂.

Apixaban también redujo la incidencia de hospitalizaciones cardiovasculares en relación con el ASA (HR=0,79, CI=0,69, 0,91).

Tabla 10: Resultados clave de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio AVERROES

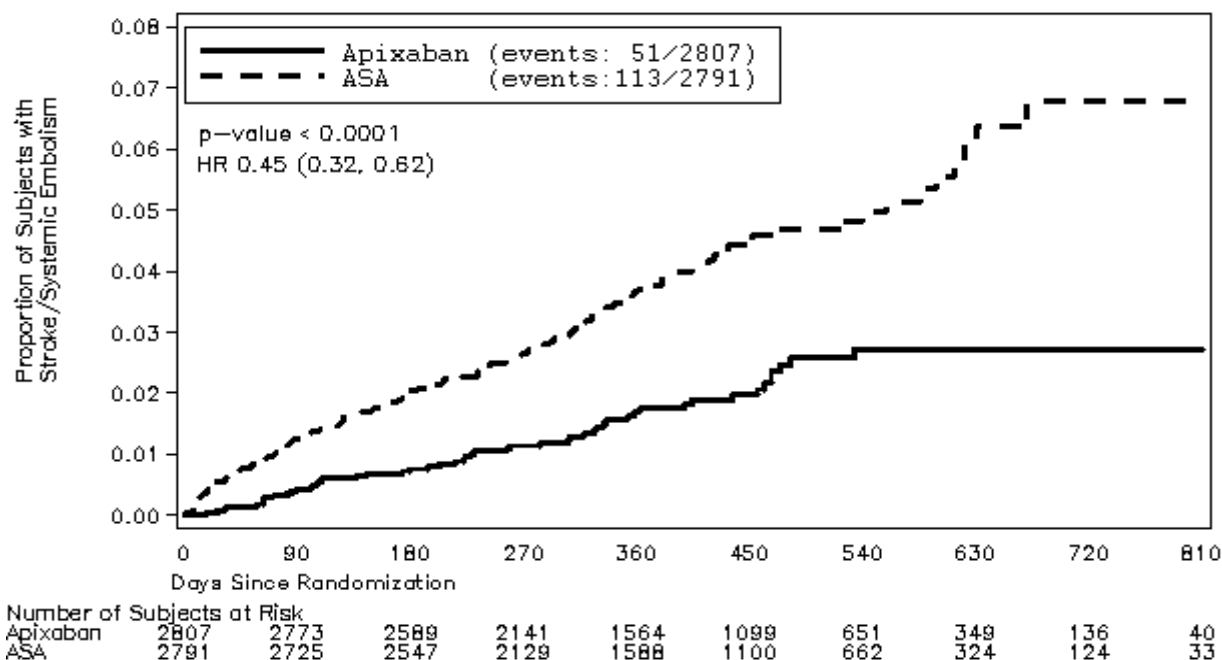
	Apixaban N=2807 n (%/año)	ASA N=2791 n (%/año)	Cociente de riesgo (95% CI)	Valor de P
Ataque cerebral o embolia sistémica*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Ataque cerebral				
Isquémico o indeterminado	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorrágico	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Embolia sistémica	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Ataque cerebral, embolia sistémica, MI 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)	
Todas las causas de muerte*†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Evaluado mediante estrategia de prueba secuencial para controlar el error general tipo I en el ensayo.

† Criterio de valoración secundario.

Los eventos asociados a cada criterio se contaron una vez por cada sujeto, pero los sujetos pueden haber contribuido a varios criterios de valoración.

Figura 2: Estimación del tiempo en la curva de Kaplan-Meier para primer ataque cerebral o embolia sistémica en el estudio AVERROES.



Sangrado en pacientes con fibrilación auricular

En los estudios ARISTOTLE y AVERROES, el criterio primario de seguridad fue la hemorragia mayor, que se definió como sangrado clínicamente evidente agudo que estuvo acompañado por una o más de las siguientes circunstancias: una disminución en la hemoglobina de 2 g/dl o más; una transfusión de 2 o más unidades de glóbulos rojos concentrados; sangrado que ocurrió en al menos uno de los siguientes sitios críticos, intracraneal, intraespinal, intraocular, (dentro del corpus del ojo, por lo que una hemorragia conjuntival no es un sangrado intraocular), pericárdico, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental, retroperitoneal; sangrado que es fatal. Hemorragia intracraneal incluyendo intracerebral (incluido el ataque cerebral), subaracnoidea y hemorragias subdurales.

El sangrado no mayor clínicamente relevante (CRNM) se definió como una hemorragia mayor clínicamente evidente que no satisface los criterios adicionales que se requieren para que el evento de sangrado se defina como un evento de hemorragia mayor y cumple con por lo menos uno de los siguientes criterios: ingreso hospitalario por hemorragia; tratamiento médico o quirúrgico para el sangrado manejado por un médico, cambio en la terapia de tratamiento antitrombótico (anticoagulante o antiagregante plaquetario).

Estudio ARISTOTLE: Se observó una reducción estadísticamente superior en la incidencia de hemorragia mayores ISTH entre el apixaban y la warfarina en los grupos bajo tratamiento (véase tabla 11). También hubo una reducción significativa en la incidencia de ISTH mayor+CRNM y en todo el sangrado.

Tabla 11: Episodios hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE

	Apixaban N=9088 n (%/año)	Warfarina N=9052 n (%/año)	Cociente de riesgo (95% CI)	valor de p
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 + CRNM	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

* Evaluado mediante estrategia de prueba secuencial para superioridad diseñado para controlar el error general tipo 1 en el ensayo.

Los eventos asociados a cada criterio se contaron una vez por cada sujeto, pero los sujetos pueden haber contribuido a varios criterios de valoración.

La hemorragia intracraneal se redujo > 50% con apixaban. El sangrado GUSTO grave y la hemorragia mayor TIMI se redujeron > 40% con apixaban. La hemorragia fatal se redujo > 70% con apixaban.

La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas relacionadas con el sangrado ocurrió en el 1,7% y el 2,5% de los pacientes tratados con apixaban y warfarina, respectivamente.

La incidencia de hemorragias gastrointestinales mayores ISTH (incluyendo GI superior, GI inferior y sangrado rectal) fue menor con apixaban (0,76%/año) en comparación con la warfarina (0,86%/año).

La incidencia de hemorragia intraocular mayor ISTH fue más alta con apixaban (0,18%/año) en comparación con la warfarina (0,13%/año).

Estudio AVERROES: Hubo un aumento en la incidencia de hemorragia mayor entre los grupos de tratamiento con apixaban y con ASA, que no fue estadísticamente significativa (ver Tabla 12). La frecuencia de hemorragia fatal e intracraneal fue similar en los 2 grupos de tratamiento.

Tabla 12: Episodios hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular en el estudio AVERROES

	Apixaban N=2798 n (%/año)	ASA N=2780 n (%/año)	Cociente de riesgo (95% CI)	valor de p
Mayor	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatal	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraneal	11 (0,34)	11 (0,35)		
Mayor + CRNM	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

Los eventos asociados a cada criterio se contaron una vez por cada sujeto, pero los sujetos pueden haber contribuido a varios criterios de valoración.

La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas relacionadas con el sangrado ocurrió en el 1,5% y el 1,3% de los pacientes tratados con apixaban y ASA, respectivamente.

Análisis del subgrupo

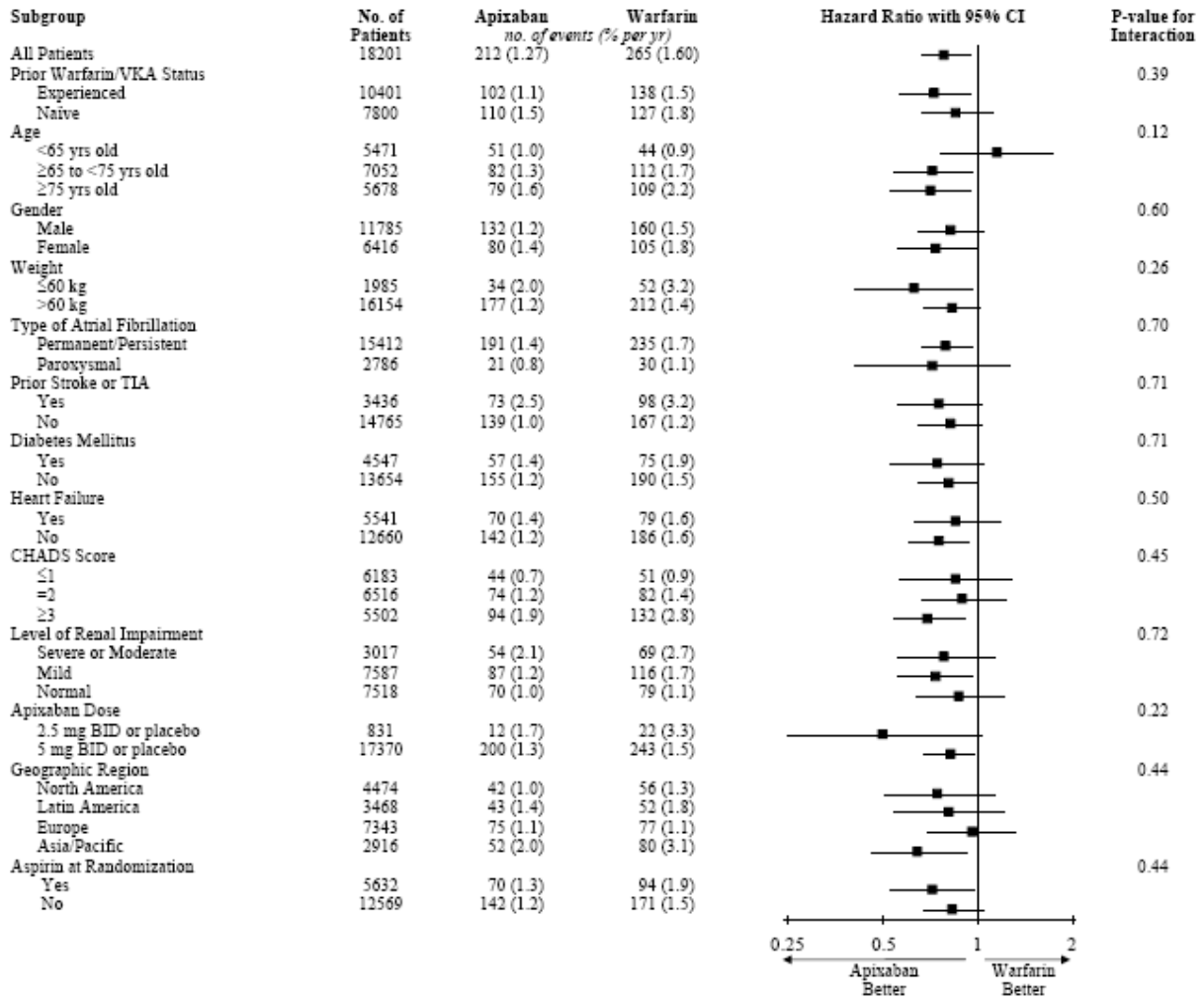
En el estudio ARISTOTLE, los resultados para el criterio de valoración principal de la eficacia y los resultados de sangrado mayor fueron generalmente consistentes en todos los subgrupos más importantes, incluyendo la edad, el peso, el índice CHADS₂, el estado sin tratamiento previo con warfarina, el grado de insuficiencia renal, la asignación de dosis reducida de apixaban y ASA al azar (ver Figura 3).

De manera similar, en el estudio AVERROES, los resultados para el criterio de valoración principal de la eficacia y los resultados de sangrado mayor fueron consistentes en todos los subgrupos más importantes, incluyendo la edad. Índice de CHADS₂, nivel de insuficiencia renal, y uso previo de VKA o rechazo a usar VKA (ver Figura 4).

En particular, los resultados de eficacia y seguridad, en ambos estudios en pacientes de edad avanzada (incluyendo ≥ 75 años) fueron consistentes con la población en general.

Figura 3: Índices de riesgo por características del valor de referencia de ataque cerebral y embolia sistémica (A), y sangrado (B) - ARISTOTLE

A. Primary efficacy outcome: stroke and systemic embolism



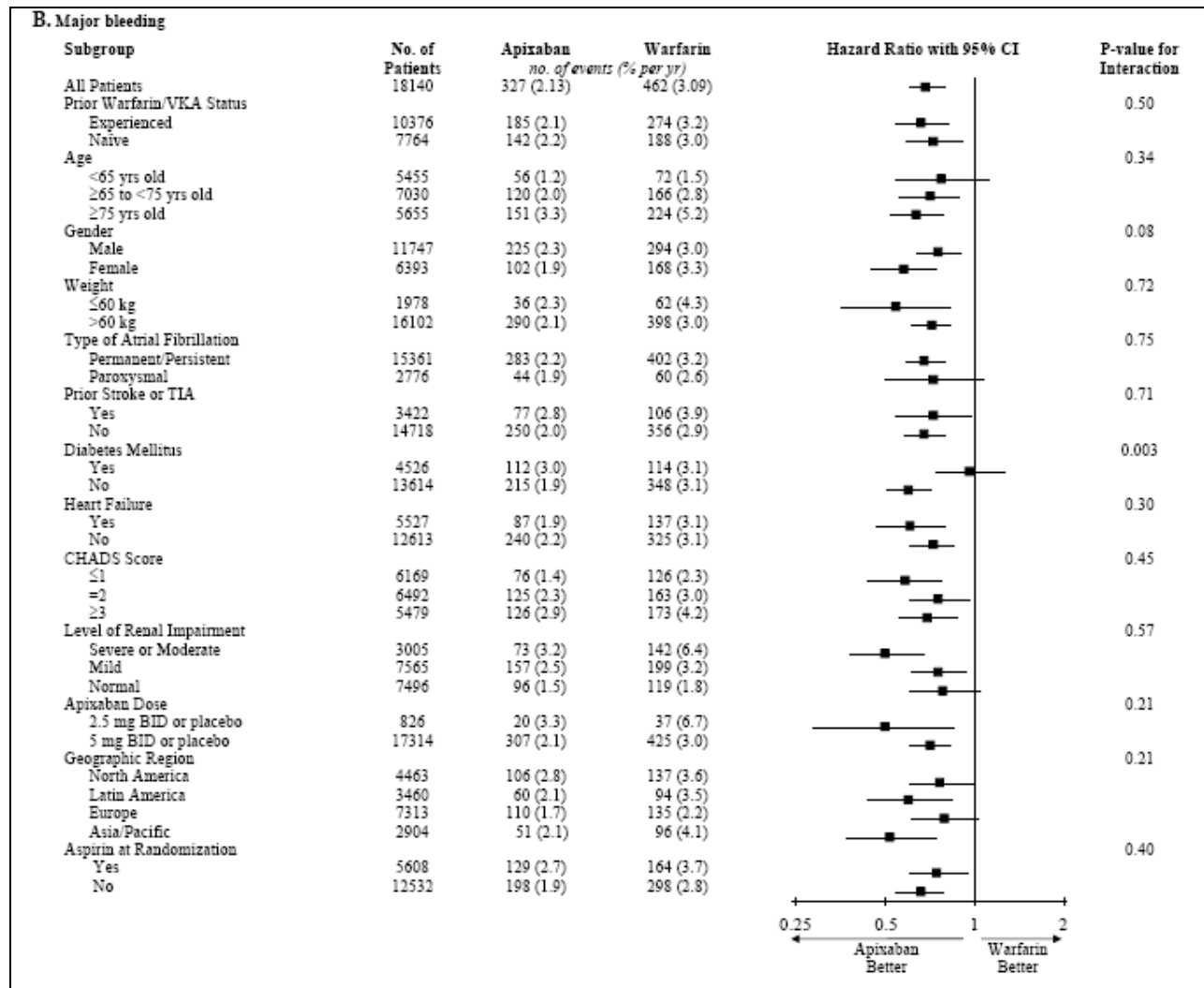
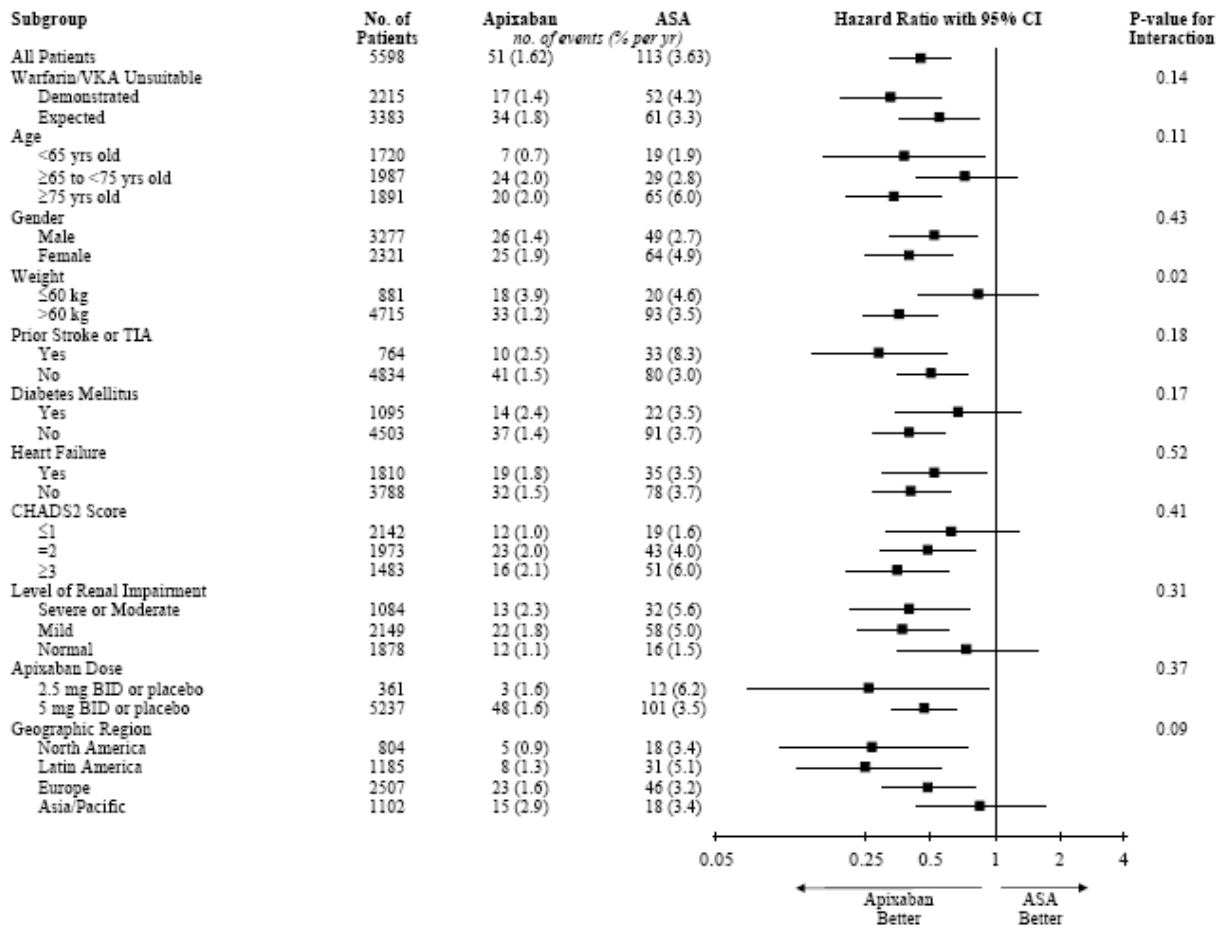
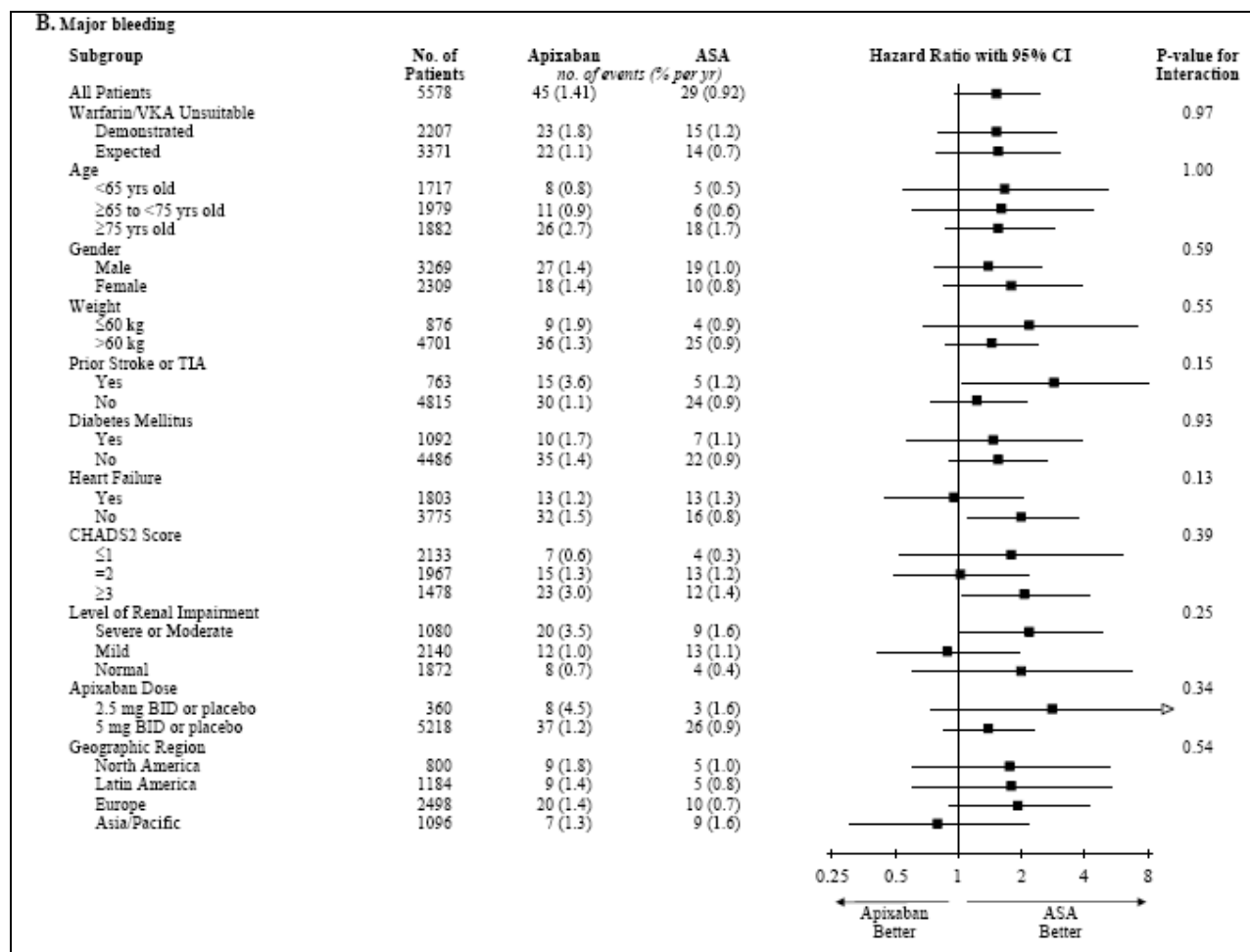


Figura 4: Índices de riesgo por características del valor de referencia de ataque cerebral y embolia sistémica (A), y sangrado (B) - AVERROES

A. Primary efficacy outcome: stroke and systemic embolism





Pacientes con FA-NV con SCA y/o que se someten a ICP

En el ensayo AUGUSTUS, un ensayo abierto, aleatorizado, controlado, se inscribió a 4614 pacientes con FA-NV que tenían un SCA y/o que se sometieron a una ICP. Un cincuenta y seis por ciento de los pacientes se sometió a una ICP y un 43% desarrolló un SCA durante la inscripción. Todos los pacientes recibieron terapia de base con un inhibidor del P2Y12 prescrito según el tratamiento estándar local (se administró clopidogrel a un 90,3% de los pacientes).

Se aleatorizó a los pacientes hasta 14 días después del SCA y/o la ICP, ya sea a apixaban 5 mg dos veces al día (2,5 mg dos veces al día si se cumplía con dos o más criterios de reducción de la dosis; un 4,2% recibió una dosis inferior) o a VKA (INR objetivo de 2,0 a 3,0) y ya sea con ASA (81 mg una vez al día) o con placebo. La edad media fue de 69,9 años, la mediana del puntaje de CHA₂DS₂ VASc fue de 4,0, y la mediana del puntaje HAS-BLED fue de 2,0.

El criterio primario de valoración de la seguridad fue la hemorragia mayor o CRNM según la ISTH. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron (a) muerte por todas las causas o rehospitalización por todas las causas, y (b) muerte por todas las causas o eventos isquémicos (apoplejía, infarto de miocardio, trombosis del stent, revascularización coronaria urgente). Estos resultados se analizaron mediante una estrategia de análisis jerárquico.

En la comparación del apixaban frente a los VKA, el apixaban demostró una superioridad de importancia estadística en el criterio primario de valoración de hemorragia mayor o CRNM, según ISTH, adjudicada en el Mes 6 [HR=0,69; 95% CI: 0,58; 0,82 p<0,0001 bilateral]. Consulte la Tabla 13 para ver los resultados de los criterios primarios de valoración de la seguridad y los criterios secundarios de eficacia para la comparación del apixaban frente a los VKA.

Tabla 13: Resultados en el Estudio AUGUSTUS: Apixaban vs VKA

	Apixaban	VKA	Cociente de Riesgos Instantáneos (95% CI)	Valor de P de dos colas
Hemorragia ISTH mayor o CRNM				
N	2290	2259	0,69 (0,58; 0,82)	<0,0001
Número de pacientes con eventos (%)	241 (10,5)	332 (14,7)		
Tasa de eventos por cada 100 años-pacientes	24,7	35,8		
Muerte por rehospitalización				
N	2306	2308	0,84 (0,75; 0,94)	0,003
Número de pacientes con eventos (%)	541 (23,5)	632 (27,4)		
Tasa de eventos por cada 100 años-paciente	57,2	69,2		
Muerte por evento isquémico				
N	2306	2308	0,92 (0,75; 1,13)	0,437*
Número de pacientes con eventos (%)	170 (7,4)	182 (7,9)		
Tasa de eventos por cada 100 años-paciente	15,9	17,2		

Todos los sujetos recibieron tratamiento con un inhibidor del P2Y12 con o sin ASA.

**El Valor de P no fue significativo*

En la comparación del ASA frente al placebo, el ASA aumentó de manera significativa el riesgo de hemorragia mayor o CRNM según ISTH cuando se añadió a anticoagulantes (ya fuera apixaban o VKA) además del inhibidor del P2Y12 (HR=1,88, valor de P de dos colas <0,0001). Específicamente, la administración concomitante del ASA aumentó el riesgo de hemorragia mayor o CRNM en los sujetos tratados con apixaban de un 16,4% por año a un 33,1% por año (HR=2,00) y aumentó el riesgo de hemorragia en los sujetos tratados con VKA de un 26,1% por año a un 48,4% por año (HR=1,80). Consulte las Tablas 14 y 15 para ver los resultados de los criterios primarios de valoración de la seguridad y los criterios secundarios de eficacia.

Tabla 14: Resultados de Seguridad en el Estudio AUGUSTUS: ASA vs Placebo

Hemorragia ISTH mayor o CRNM	ASA N=2277	Placebo N=2277	Cociente de Riesgos Instantáneos (95% CI)	Valor de P de dos colas
Apixaban o VKA				
Número de pacientes con eventos (%)	367 (16,2)	204 (9,0)	1,88 (1,58-2,23)	<0,0001
Tasa de eventos por cada 100 años-paciente	40,5	21,0		
Apixaban*				
Número de pacientes con eventos (%)	157 (13,7)	83 (7,3)	2,0 (1,5-2,6)	-
Tasa de eventos por cada 100 años-paciente	33,1	16,4		
VKA*				
Número de pacientes con eventos (%)	209 (18,6)	121 (10,8)	1,8 (1,4-2,3)	-
Tasa de eventos por cada 100 años-paciente	48,4	26,1		

Todos los sujetos recibieron tratamiento con un inhibidor del P2Y12 y un anticoagulante (ya fuera apixaban o VKA).

**Análisis de subgrupos*

Tabla 15: Resultados de Eficacia en el Estudio AUGUSTUS: ASA vs Placebo

	ASA N=2307	Placebo N=2307	Cociente de Riesgos Instantáneos	Valor de P de dos colas
Muerte o rehospitalización				
Número de pacientes	604 (26,2)	569 (24,7)		

con eventos (%)				
Tasa de eventos por cada 100 años-paciente	65,7	60,6	1,07 (0,96-1,20)	0,222*
Muerte o evento isquémico				
Número de pacientes con eventos (%)	163 (7,1)	189 (8,2)		
Tasa de eventos por cada 100 años-paciente	15,3	17,7	0,86 (0,70-1,07)	0,174*

Todos los sujetos recibieron tratamiento con un inhibidor del P2Y12 y un anticoagulante (ya fuera apixaban o VKA).

*El Valor de P no fue significativo

Pacientes sometidos a cardioversión

EMANATE, un estudio multicéntrico, abierto, en donde participaron 1500 pacientes que eran tratados por primera vez con anticoagulante o pre-tratados en un periodo menor a 48 horas, y programados para cardioversión por FANV. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para apixaban o para heparina y/o AVK para la prevención de eventos cardiovasculares. Se realizó cardioversión eléctrica y/o farmacológica después de por lo menos 5 dosis de 5 mg dos veces al día de apixaban [o 2.5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados (ver sección 4.2)] o por lo menos 2 horas después de una dosis de carga de 10 mg [o una dosis de carga de 5mg en pacientes seleccionados (ver sección 4.2)] si se había requerido cardioversión previamente. En el grupo de apixaban, 342 pacientes recibieron una dosis de carga (331 pacientes recibieron la dosis de 10 mg y 11 pacientes recibieron la dosis de 5 mg).

No se observó aparición de apoplejías en el grupo (n= 753) de apixaban (0%) y 6 (0.80%) apoplejías en el grupo de heparina y/o grupo AVK (n =747; RR 0, 95% CI 0.0, 0.64) (valor nominal p = 0.0151). La muerte por todas las causas se observó en 2 pacientes (0.27%) en el grupo de apixaban y en 1 paciente (0.13%) en el grupo de heparina y/o AVK (RR 1.98, 95% CI 0.19, 54.00). No se reportaron eventos de embolismo sistémico.

Hemorragias mayores y eventos de sangrado HNMCR ocurrieron en 3 (0.41%) y 11 (1.50%) de los pacientes, respectivamente, en el grupo de apixaban, comparados con 6 (0.83%) y 13 (1.80%) pacientes en el grupo de heparina y/o AVK.

El estudio exploratorio mostro eficacia y seguridad comparables entre los grupos de tratamiento con apixaban y heparina y/o AVK en el entorno de la cardioversión.

Tratamiento de TEV

El programa clínico se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para el tratamiento de la TVP y EP (AMPLIFY), y el tratamiento prolongado para la prevención de la TVP recurrente y PE siguientes 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la trombosis venosa profunda y/o PE (AMPLIFY-EXT). Ambos estudios fueron aleatorizados, de grupos paralelos, ensayos multinacionales de doble ciego en pacientes con TVP proximal sintomática y/o EP sintomática. Todos los puntos clave finales de seguridad y eficacia fueron adjudicadas por un comité independiente cegado.

Tabla 16: Características demográficas de los pacientes en los estudios clínicos

	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
--	---------	-------------

Tabla 16: Características demográficas de los pacientes en los estudios clínicos

	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
pacientes aleatorizados	5395	2482
Edad Media	56.9	56.7
>75 años	14.3%	13.3%
Masculino	58.7%	57.4%
Raza		
Blanco/ Caucásico	82.7%	85.3%
Negro/ afroamericano	3.8%	3.2%
Asiático	8.4%	4.8%

Tabla 17: Factores de Riesgo del paciente de TVP / EP en los estudios clínicos

	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
eventos provocados	89.8%	91.7%
Episodio anterior de PE o TEV proximal	16.2%	n/a*
Inmovilización	6.4%	2.8%
Cáncer (activo)	2.7%	1.7%
Cáncer (historia)	9.7%	9.2%
función renal		
Normal CrCl	64.5%	70.1%
CrCL 50 - ≤80 mL/min	20.3%	21.6%
CrCL 30 - ≤50 mL/min	5.7%	5.3%
CrCL ≤30 mL/min	0.5%	0.2%
Historia del genotipo protrombótico	2.5%	3.8%

* Todos los pacientes en AMPLIFY-EXT debieron tener, como requisito, un episodio previo de EP o TVP proximal con el fin de entrar en el estudio.

Estudio AMPLIFY: Los pacientes fueron asignados al azar a tratamiento con apixaban 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de apixaban 5 mg dos veces al día por vía oral durante 6 meses, o enoxaparina 1 mg / kg dos veces al día por vía subcutánea durante al menos 5 días (hasta el INR ≥2) y warfarina (target rango 2,0-3,0 INR) por vía oral durante 6 meses. Los pacientes que requirieron trombectomía, la inserción de un filtro en la vena, o el uso de un agente fibrinolítico, y los pacientes con depuración de creatinina <25 mL/min, enfermedad hepática significativa o sangrado activo fueron excluidos de los estudios. Los pacientes fueron autorizados a entrar en el estudio, con o sin la anticoagulación parenteral antes (hasta 48 horas).

Para los pacientes asignados al azar a la warfarina, la media del porcentaje de tiempo en rango terapéutico (INR 2.0-3.0) fue 60,9.

El objetivo primario del estudio fue determinar si apixaban no fue inferior a la terapia con enoxaparina/warfarina en el objetivo combinado de TEV sintomático recurrente adjudicado (TVP no fatal o PE no fatal) o muerte relacionada con TEV más de 6 meses de tratamiento.

En el estudio, apixaban demostró no ser inferior a enoxaparina/warfarina en el objetivo combinado de TEV sintomático recurrente adjudicado (TVP no fatal o PE no fatal) o muerte relacionada con TEV (véase la Tabla 15).

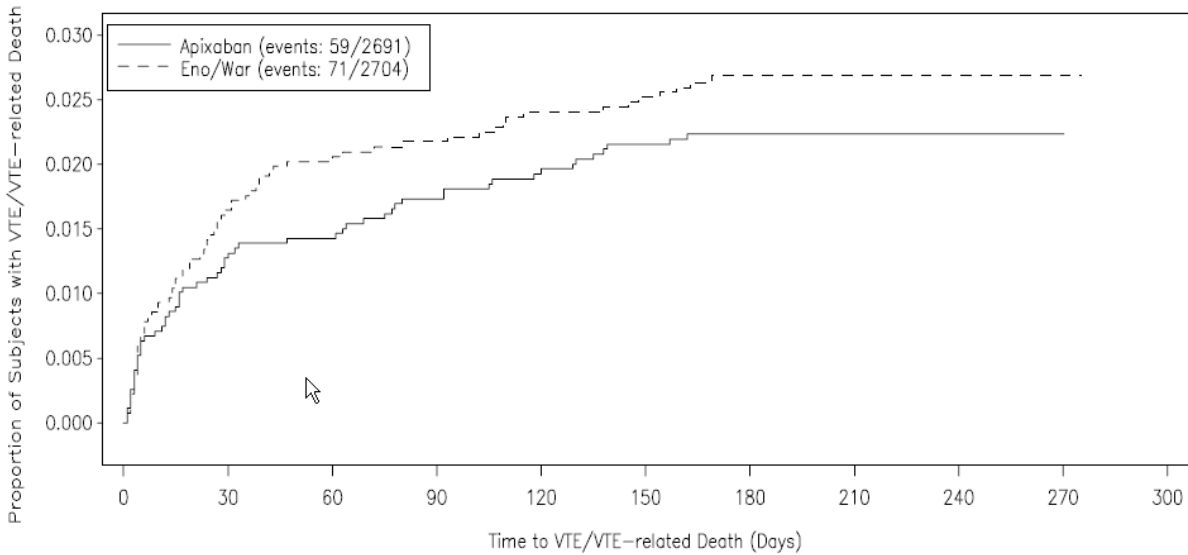
Table 18: Resultados de Eficacia del Estudio AMPLIFY

	Apixaban N=2609 n(%)	Enoxaparina/Warfarina N=2635 n(%)	Riesgo relativo (95% CI)
VTE o VTE- En muertes relacionadas*	59 (2.3)	71 (2.7)	0.84 (0.60, 1.18)
DVT	20 (0.7)	33 (1.2)	
PE	27 (1.0)	23 (0.9)	
VTE- En muertes relacionadas	12 (0.4)	15 (0.6)	
VTE O toda causa de muerte	84 (3.2)	104 (4.0)	0.82 (0.61, 1.08)
VTE o CV- En muertes relacionadas	61 (2.3)	77 (2.9)	0.80 (0.57, 1.11)
VTE, VTE- En muertes relacionadas a sangramiento mayor	73 (2.8)	118 (4.5)	0.62 (0.47, 0.83)

* No inferior en comparación con la enoxaparina/warfarina (Valor-P <0.0001)

Figura 5 es una representación de la época desde la aleatorización hasta la aparición del primer evento del objetivo primario de eficacia en los dos grupos de tratamiento en el estudio AMPLIFY.

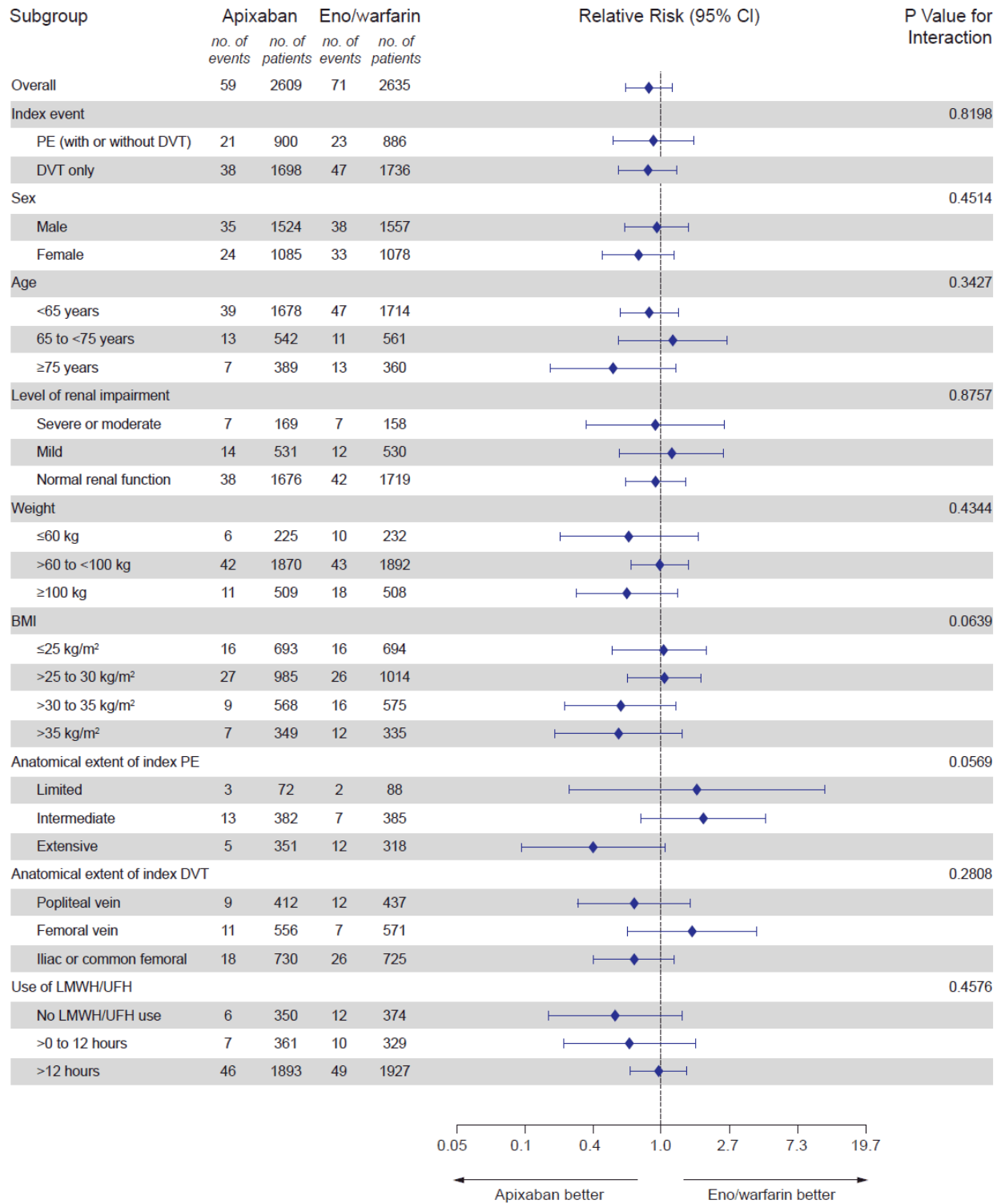
Figura 5: Estimación de Tiempo en la curva Kaplan-Meier al primer TVP o EP, o muerte relacionada con TEV en el Estudio AMPLIFY (población por intención de tratar)



Number of Subjects at Risk											
Apixaban	2691	2606	2586	2563	2541	2523	62	4	1	0	0
Eno/War	2704	2609	2585	2555	2543	2533	43	3	1	1	0

La eficacia de apixaban en el tratamiento inicial del TEV fue consistente entre los pacientes que fueron tratados por un PE [riesgo relativo 0,9, intervalo de confianza del 95% (0.5, 1.6)] o TVP [riesgo relativo 0,8, intervalo de confianza del 95% (0.5, 1.3)]. La eficacia en todos los subgrupos, incluyendo la edad, el sexo, la función renal, el índice de masa corporal (IMC), medida del índice PE, localización de trombos TVP, y el uso previo de heparina parenteral fue generalmente consistente (ver Figura 6).

Figura 6: Recurrente sintomática TEV (TVP o EP no fatal fatal) o muerte relacionada con TEV riesgo relativo por sus características basales



El objetivo primario de seguridad fue la hemorragia mayor. En el estudio, apixaban fue estadísticamente superior a enoxaparina / warfarina en el objetivo primario de seguridad [riesgo relativo 0,31, intervalo de confianza del 95% (0,17, 0,55), P-valor <0,0001] (ver el Tabla 16).

Tabla 19: Resultados de sangrado en el estudio AMPLIFY

	Apixaban N=2676 n(%)	Enoxaparina/Warfari na N=2689 n(%)	Riesgo Relativo (95% CI*)	Valor-P
Mayor	15 (0.6)	49 (1.8)	0.31 (0.17, 0.55)	<0.0001
CRNM [†]	103 (3.9)	215 (8.0)	0.48 (0.38, 0.60)	
Mayor + CRNM	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)	

* Intervalo de confianza.

† CRNM = Sangrado no mayor clínicamente relevante.

Los eventos asociados a cada punto final se contaron una vez por sujeto, pero los sujetos pueden haber contribuido a varios criterios de valoración.

La hemorragia mayor adjudicada y sangrado CRNM en cualquier sitio anatómico fue generalmente más baja en el grupo apixaban en comparación con el grupo de enoxaparina/warfarina. Sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado ocurrió en 6 (0,2%) pacientes tratados con apixaban y 17 (0,6%) pacientes tratados con enoxaparina/warfarina.

Durante los 6 meses del estudio, menos pacientes fueron hospitalizados en el grupo apixaban [153 (5,7%)] en comparación con los pacientes tratados con warfarina [190 (7,1%)].

Estudio AMPLIFY-EXT: Los pacientes fueron asignados al azar a tratamiento con apixaban 2,5 mg 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 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante inicial. Aproximadamente un tercio de los pacientes participaron en el estudio AMPLIFY antes de su participación en el estudio AMPLIFY-EXT.

El objetivo primario del estudio fue determinar si apixaban fue superior al placebo en el objetivo combinado de TEV recurrente, sintomático (TVP no fatal o PE no fatal) o muerte por cualquier causa.

En el estudio, ambas dosis de apixaban fueron estadísticamente superiores al placebo en la variable principal de TEV recurrente, sintomático o muerte por cualquier causa (véase el Cuadro 17).

Table 20: Resultados de eficacia en el estudio AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Riesgo relativo (95% CI)	Valor-P
--	-----------------	-----------------	----------------	---------------------------------	----------------

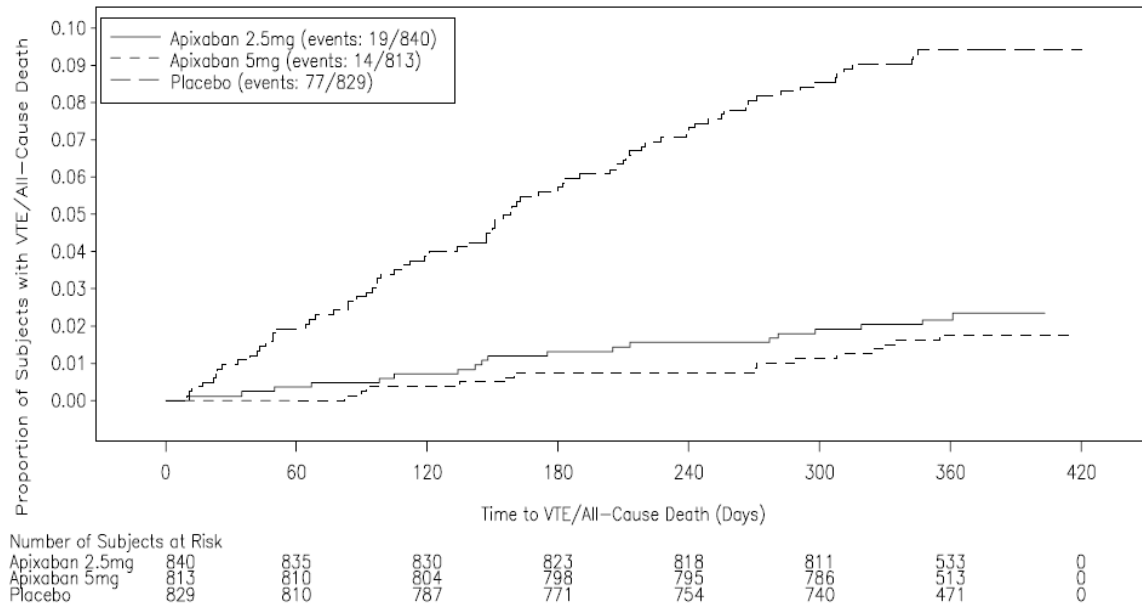
	2.5 mg (N=840)	5.0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2.5 mg vs. Placebo	Apix 5.0 mg vs. Placebo	
		n (%)				
Recurrente VTE todas las causas de muerte	19 (2.3)	14 (1.7)	77 (9.3)	0.24 (0.15, 0.40)	0.19 (0.11, 0.33)	<0.0001
DVT*	6 (0.7)	7 (0.9)	53 (6.4)			
PE*	7 (0.8)	4 (0.5)	13 (1.6)			
Todas las causas de muerte	6 (0.7)	3 (0.4)	11 (1.3)			
Recurrente VTE or VTE- Muertes relacionadas	14 (1.7)	14 (1.7)	73 (8.8)	0.19 (0.11, 0.33)	0.20 (0.11, 0.34)	
Recurrente VTE or CV- Muertes relacionadas	14 (1.7)	14 (1.7)	76 (9.2)	0.18 (0.10, 0.32)	0.19 (0.11, 0.33)	
No fatales DVT†	6 (0.7)	8 (1.0)	53 (6.4)	0.11 (0.05, 0.26)	0.15 (0.07, 0.32)	
No fatales PE†	8 (1.0)	4 (0.5)	15 (1.8)	0.51 (0.22, 1.21)	0.27 (0.09, 0.80)	
VTE- Muertes relacionadas	2 (0.2)	3 (0.4)	7 (0.8)	0.28 (0.06, 1.37)	0.45 (0.12, 1.71)	
CV- Muertes relacionadas	2 (0.2)	3 (0.4)	10 (1.2)	0.20 (0.04, 0.90)	0.31 (0.09, 1.11)	

* Para los pacientes con más de un evento que contribuye a la variable combinada, sólo se informó el primer caso (por ejemplo, si un sujeto experimentó tanto una TVP y luego un PE, se informó sólo la TVP).

† Sujetos individuales podrían experimentar más de un evento y ser representado en ambas clasificaciones.

La Figura 7 es una representación del tiempo desde la aleatorización hasta la aparición del primer objetivo primario de eficacia en los tres grupos de tratamiento en el estudio AMPLIFY-EXT.

Figura 7: Estimación de Tiempo en la curva Kaplan-Meier al primer TVP o EP, o muerte por cualquier causa en el Estudio AMPLIFY-EXT (población por intención de tratar)



La eficacia de apixaban para la prevención de la recurrencia de TEV se mantuvo en todos los subgrupos, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal, y función renal.

El objetivo primario de seguridad fue la hemorragia mayor durante el período de tratamiento. En el estudio, la incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos de apixaban y placebo. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor + CRNM, menor y todos los sangrados entre apixaban 2,5 mg dos veces al día y los grupos de tratamiento con placebo. La frecuencia de hemorragia mayor + CRNM en el grupo de apixaban 5 mg dos veces al día no fue estadísticamente diferente del grupo de placebo. La frecuencia de CRNM, sangrado menor, y todo sangrado en el grupo de apixaban 5 mg dos veces al día fue estadísticamente diferente del grupo de placebo. (ver tabla 18).

Tabla 21: Resultados de sangrado en el estudio AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Riesgo Relativo (95% CI [*])	
	2.5 mg (N=840)	5.0 mg (N=811) n (%)	(N=826)	Apix 2.5 mg vs. Placebo	Apix 5.0 mg vs. Placebo
Mayor	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)	0.49 (0.09, 2.64)	0.25 (0.03, 2.24)
CRNM [†]	25 (3.0)	34 (4.2)	19 (2.3)	1.29 (0.72, 2.33)	1.82 (1.05, 3.18)
Mayor +	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)	1.20	1.62

Tabla 21: Resultados de sangrado en el estudio AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Riesgo Relativo (95% CI)*	
CRNM				(0.69, 2.10)	(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)

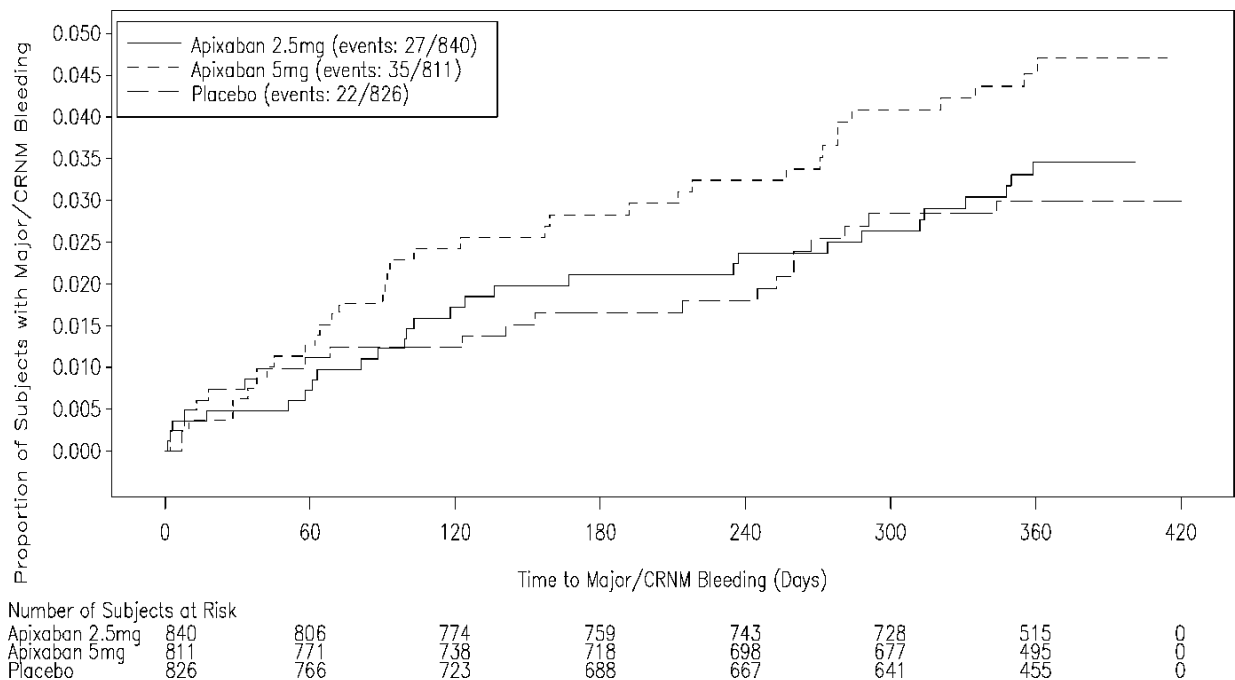
* Intervalo de confianza.

† CRNM = Sangrado no mayor clínicamente relevante.

Los eventos asociados a cada punto final se contaron una vez por sujeto, pero los sujetos pueden haber contribuido a varios criterios de valoración.

Figura 8 es una representación de la época desde la aleatorización hasta la aparición del primer episodio de sangrado mayor o clínicamente relevante no importante en los tres grupos de tratamiento en el estudio.

Figura 8: Estimación de Tiempo en la curva Kaplan-Meier de Sangrado mayor/Sangrado no mayor clínicamente relevante durante el período de tratamiento en el estudio



Sangrado gastrointestinal mayor ISTH ocurrió en 1 (0,1%) paciente tratado con Apixaban en la dosis de 5 mg dos veces al día, no hay pacientes en la dosis de 2,5 mg dos veces al día, y 1 (0,1%) paciente tratado con placebo.

Durante los 12 meses del estudio, menos pacientes fueron hospitalizados en los grupos de Apixaban [42 (5%) en el grupo de dos veces al día 2,5 mg; 34 (4,2%) en el grupo de 5 mg dos veces al día] en comparación con los pacientes tratados con placebo [62 (7,5%)].

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de apixaban es de aproximadamente el 50% para dosis de hasta 10 mg. Apixaban se absorbe rápidamente con concentraciones máximas ($C_{\text{máx}}$) que aparecen 3 a 4 horas después de la ingesta del comprimido. La ingesta de alimentos no afecta el ABC o la $C_{\text{máx}}$ de apixaban a una dosis de 10 mg. Apixaban se puede tomar con o sin alimentos. Apixaban muestra una farmacocinética lineal con incrementos proporcionales de la dosis en exposición para dosis orales de hasta 10 mg. A dosis ≥ 25 mg, apixaban muestra absorción limitada por la disolución con disminución de la biodisponibilidad. Los parámetros de exposición de apixaban exhiben una variabilidad baja a moderada que se refleja por una variabilidad dentro del sujeto y entre sujetos, de $\sim 20\%$ CV y $\sim 30\%$ CV, respectivamente.

Distribución

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

Metabolismo y eliminación

Apixaban tiene múltiples vías de eliminación. De la dosis administrada de apixaban en seres humanos, aproximadamente el 25% se recuperó en forma de metabolitos, con la mayoría recuperada en heces. La excreción renal de apixaban es de aproximadamente el 27% de la liberación total. Las contribuciones adicionales de la excreción biliar e intestinal directa se observaron en los estudios clínicos y no clínicos, respectivamente.

Apixaban tiene una depuración total de aproximadamente 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. Apixaban se metaboliza principalmente a través de CYP3A4/5, con menor contribución del CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. El apixaban sin alterar es el principal componente del medicamento en el plasma humano sin metabolitos activos circulantes presentes. El apixaban es un sustrato de las proteínas de transporte, P-gp y una proteína resistente al cáncer de mama (BCRP).

Insuficiencia renal

No hubo impacto en la función renal deteriorada en la concentración pico de apixaban. Hubo un aumento en la exposición de apixaban correlacionado con la disminución de la función renal, como se evaluó a través de la depuración de creatinina. En las personas con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 51-80 ml/min), moderada (depuración de creatinina de 30-50 ml/min) y grave (depuración de creatinina de 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de apixaban (ABC) se incrementaron 16, 29 y 44%, respectivamente, en comparación con los individuos con una liberación de creatinina normal. La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto evidente sobre la relación entre la concentración plasmática de apixaban y la actividad anti-FXa. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, o grave, excepto como se describe en la sección **4.2 Posología y Método de administración** – Dosis recomendada – Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: FA-NV.

En sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés), el ABC de apixaban se incrementó en un 36% cuando se administró una única dosis de apixaban 5 mg inmediatamente después de la hemodiálisis, en comparación con lo observado en sujetos con funcionamiento renal normal. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una única dosis de apixaban 5 mg, redujo el ABC de apixaban en un 14% en dichos sujetos con ESRD, lo que se corresponde con una eliminación de apixaban mediante diálisis de 18 mL/min.

Insuficiencia hepática

Apixaban no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave o con enfermedad hepatobiliar activa. Apixaban no se recomienda a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**).

En un estudio que compara a sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (clasificados como Child Pugh A y B, respectivamente) con sujetos de control sanos, la farmacocinética de una sola dosis y la farmacodinámica de 5 mg de apixaban no fueron alteradas en sujetos con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-FXa e INR fueron comparables entre los sujetos con insuficiencia renal leve a moderada y sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada; sin embargo, dado el número limitado de sujetos estudiados, se recomienda precaución al utilizar ELIQUIS[®] en esta población (ver secciones **4.2 Posología y Método de administración** y **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**).

Pacientes ancianos

Los pacientes ancianos (mayores de 65 años) presentaron mayores concentraciones plasmáticas que los pacientes más jóvenes, con valores medios de ABC aproximadamente un 32% mayor. No es necesario ajustar la dosis, excepto como se describe en la sección **4.2 Posología y Método de administración** – Dosis recomendada – Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: FA-NV.

Sexo

La exposición al apixaban fue aproximadamente un 18% mayor en mujeres que en hombres. No es necesario ajustar la dosis.

Origen étnico y raza

Los resultados en los estudios de fase 1 no mostraron ninguna diferencia discernible en la farmacocinética de apixaban entre sujetos blancos/caucásicos, asiáticos y negros/afroamericanos. Los resultados de un análisis farmacocinético en una población en pacientes que recibieron Apixaban fueron generalmente consistentes con los resultados de la fase 1. No es necesario ajustar la dosis.

Peso corporal

En comparación con la exposición de apixaban en sujetos con peso corporal de 65 a 85 kg, el peso corporal >120 kg se asoció con una exposición de aproximadamente un 30% menor y el peso corporal <50 kg se asoció con una exposición de aproximadamente un 30% mayor. No es necesario ajustar la dosis, excepto como se describe en la sección **4.2 Posología y Método de administración** – Dosis recomendada – Prevención de ataque cerebral y embolia sistémica: FA-NV.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) del apixaban entre la concentración plasmática y varios criterios de valoración de PD (actividad anti-FXa, INR, TP, TTPa) se ha evaluado después de la administración de una amplia gama de dosis (0,5 a 50 mg). La relación entre la concentración

plasmática de apixaban y la actividad anti-FXa se describe mejor mediante un modelo lineal. La relación PK/PD en los pacientes que recibieron apixaban en la fase 2 o en la fase 3 de los estudios clínicos fue consistente con lo establecido en los sujetos sanos.

5.3 Información de Seguridad Preclínica

SEGURIDAD NO CLÍNICA

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para seres humanos de acuerdo a estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, fertilidad y desarrollo embrionario y fetal (ver sección **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**). En las crías de ratas preñadas tratadas con apixaban hubo descensos en el apareamiento y la fertilidad. Estos efectos fueron mínimos y se observaron sólo en exposiciones consideradas suficientemente por encima de la exposición máxima en humanos, lo que indica poca relevancia para uso clínico.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Ver la sección Seguridad no clínica.

Toxicología animal

Vea la sección Seguridad no clínica.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Núcleo del comprimido: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio.

Película de revestimiento Tableta 5mg: Opadry II Rosado, Agua purificada

Película de revestimiento Tableta 2.5mg: Opadry II Amarillo, Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Período de Validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

No almacenar a una temperatura mayor a 30°C

“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”.

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Externo: Secundario: Caja de cartón

Interno: Inmediato/Primario, Blíster de PVC/PVCD Presentación Comercial:

ELIQUIS® 2,5 mg Tabletas Recubiertas:

Caja x 1, 2, 3 y 6 blísters x 10 tabletas recubiertas c/u + inserto

Caja x 4 blísters x 14 tabletas recubiertas c/u + inserto

ELIQUIS® 5 mg Tabletas Recubiertas:

Caja x 2 y 6 blísters x 10 tabletas recubiertas c/u + inserto

Caja x 4 blísters x 14 tabletas recubiertas c/u + inserto

Muestra Médica:

ELIQUIS® 2,5 mg Tabletas Recubiertas: Caja x 1 blíster x 10 tabletas recubiertas + inserto

ELIQUIS® 5 mg Tabletas Recubiertas: Caja x 1 blíster x 10 tabletas recubiertas + inserto

6.6 Instrucciones para el Uso/Manipulación

No se requieren medidas especiales.

Fabricado por: Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell Newbridge Co. Kildare – Irlanda

Importado y distribuido por: Pfizer Cía. Ltda. Quito – Ecuador

Basado en Documento de Producto del 19 de Abril de 2019 y 27 de Junio de 2019

Nombre Genérico: Apixaban

Número del Documento de Producto: N/A

Fecha: 27 de Junio de 2019

Reemplaza: 17 de Noviembre de 2017