Documento Local de Producto

Nombre del Producto: Apixaban

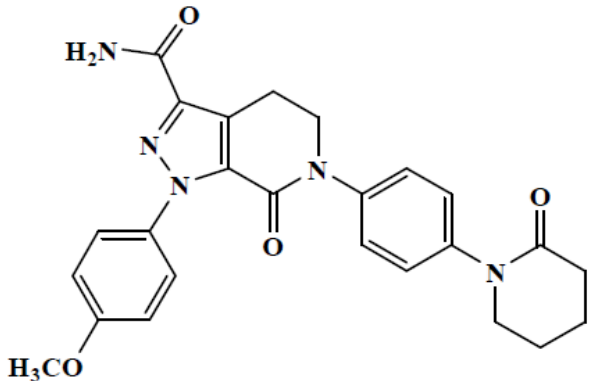
Fecha de CDS que reemplaza: 19 de Abril de 2019

Fecha Efectiva: 27 de Junio de 2019

Versión CDS: 27 de Junio de 2019

1. DESCRIPCIÓN

Apixaban, un inhibidor selectivo del factor de coagulación Xa (FXa) se describe químicamente como 1-(4 Metoxifenil) -7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)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 formula estructural:



Apixaban es un polvo blanco a amarillo pálido. A un pH fisiológico (1,2 – 6,8), apixaban no se ioniza; su solubilidad acuosa sobre el intervalo de pH fisiológico es ~0,04 mg/mL.

ELIQUIS® tabletas recubiertas está disponible para administración oral a una concentración de 2,5 mg y 5 mg de apixaban con los siguientes excipientes: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, sulfato lauril sódico y estearato de magnesio. El recubrimiento pelicular contiene lactosa monohidratada, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro amarillo (tabletas 2,5 mg) u óxido de hierro rojo (tabletas 5 mg).

COMPOSICIÓN

Cada tableta recubierta contiene Apixaban 2.5 mg.
Cada tableta recubierta contiene Apixaban 5.0 mg.

CONDICIÓN DE VENTA

Venta bajo prescripción médica.

2. INDICACIONES

- Prevención de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera.
- Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

3. POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. ELIQUIS® puede tomarse con o sin alimentos. Si se olvida tomar una dosis, el paciente debe tomar ELIQUIS® inmediatamente y continuar tomando el medicamento dos veces al día como lo venía realizando.

3.1 Dosis recomendada

3.1.1 Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular

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

Para esta indicación en pacientes ***con 2 de las siguientes características***, edad mayor o igual a 80 años, peso corporal menor o igual a 60 kg o creatinina sérica mayor o igual a 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

3.1.2 Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera

Para la profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en **pacientes adultos** sometidos a cirugía de remplazo de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2,5 mg tomados vía oral dos veces al día. La dosis inicial debe tomarse de 12 a 24 horas después de la cirugía.

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

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

3.1.3 Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

La dosis recomendada de ELIQUIS® para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP) es de 10 mg tomados dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguidos de 5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

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

3.2 Insuficiencia renal

3.2.1 Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera

No es necesario ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, leve, moderada o severa (depuración de creatinina de 15-29 mL/min) (ver sección 9.3.4). Debido a que la experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min es limitada, y no existen datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes (ver secciones 5.3 y 9.3.4).

3.2.2 Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular

No se recomiendan ajustes en la dosis en pacientes con depuración de creatinina de 15 a 29 mL/min, excepto como se describe en la sección 3.1.1. Debido a que no existe ninguna experiencia clínica en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min, no pueden proporcionarse recomendaciones posológicas.

No existen datos en pacientes sometidos a diálisis; por consiguiente, ELIQUIS® no se recomienda en estos pacientes (ver sección 9.3.4).

3.2.3 Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina de 15 a 29 mL/min) (ver sección 9.3.4). Debido a que la experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min es limitada, y que no hay datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes (ver sección 9.3.4).

3.3 Insuficiencia hepática

ELIQUIS® puede utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B). No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones 5.4 y 9.3.5).

ELIQUIS® no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver secciones 5.4 y 9.3.5).

3.4 Peso corporal

3.4.1 Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera

No se requiere ningún ajuste de la dosis (ver sección 9.3).

3.4.2 Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ver sección 3.1.1.

3.4.3 Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

No se requiere ningún ajuste de la dosis (ver sección 9.3).

3.5 Sexo

No se requiere ningún ajuste de la dosis (ver sección 9.3).

3.6 Pacientes pediátricos y adolescentes

La eficacia y seguridad de ELIQUIS® en niños menores de 18 años aún no se ha establecido. No se encuentran datos disponibles.

3.7 Pacientes ancianos

3.7.1 Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera

No se requiere ajuste de la dosis (ver sección 9.3).

3.7.2 Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ver sección 3.1.1.

3.7.3 Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

No se requiere ningún ajuste de la dosis (ver sección 9.3).

3.8 Cambio desde o a anticoagulantes parenterales

En general, el cambio de tratamiento desde anticoagulantes parenterales a ELIQUIS® (y viceversa) puede realizarse a partir de la siguiente dosis programada.

3.9 Cambio desde o hacia warfarina u otros antagonistas de vitamina K (AVK)

Cuando se cambian pacientes desde warfarina u otro tratamiento con AVK a ELIQUIS®, interrumpa el tratamiento con warfarina o el otro AVK e inicie ELIQUIS® cuando la razón normalizada internacional (RNI) sea menor de 2,0.

Cuando se cambia desde ELIQUIS® a tratamiento con warfarina u otro AVK, continúe ELIQUIS® durante 48 horas después de la primera dosis del tratamiento con warfarina u otro AVK.

3.10 Cirugía y procedimientos invasivos

ELIQUIS® debe ser descontinuado por lo menos 48 horas previamente a cirugía electiva o procedimientos invasivos que tengan un riesgo moderado o alto de sangrado no aceptable o clínicamente significativo. ELIQUIS® se debe descontinuar por lo menos 24 horas antes de cirugía electiva o procedimientos invasivos con un bajo riesgo de sangrado o cuando el sangrado probablemente no sea crítico por su localización y pueda ser fácilmente controlable. Si la cirugía o los procedimientos invasivos no pueden aplazarse, tome las precauciones apropiadas considerando que existe mayor riesgo de hemorragia. Este riesgo de hemorragia debe evaluarse con relación a la urgencia de la intervención. En pacientes con fibrilación auricular no valvular, generalmente no se requiere la terapia puente anticoagulante durante las 24 a 48 horas después de discontinuar ELIQUIS® y previo a la intervención. ELIQUIS® debe ser reiniciado después del procedimiento quirúrgico u otros procedimientos tan pronto como sea establecida una hemostasia adecuada.

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) pueden iniciar o continuar tomando ELIQUIS® mientras son cardiovertidos.

Para pacientes que no han sido tratado 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 3.1.1)] deben ser administradas previo a la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada (ver Sección 10.2).

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 3.1.1). La administración de la dosis de carga debe ser por lo menos 2 horas antes de la cardioversión (ver sección 10.2).

4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes.
Hemorragia activa clínicamente significativa.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE UTILIZACIÓN

5.1 Riesgo de hemorragia

Como ocurre con otros anticoagulantes, los pacientes que estén tomando ELIQUIS® deben estar bajo observación cuidadosa con relación a signos de hemorragia. Se recomienda utilizar con precaución ELIQUIS® en condiciones con mayor riesgo de hemorragia, como, por ejemplo: trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos; enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa; endocarditis bacteriana; trombocitopenia; enfermedades de las plaquetas; antecedentes de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos; hipertensión severa no controlada y cirugía reciente del cerebro, columna vertebral u oftalmológica. ELIQUIS® no se recomienda en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante. La

administración de ELIQUIS® debe interrumpirse si se presenta hemorragia severa (ver sección 8).

En caso de complicaciones hemorrágicas, debe interrumpirse el tratamiento e investigar la fuente de la hemorragia. Deberá tomarse en consideración el inicio de tratamiento apropiado, por ejemplo hemostasia quirúrgica o transfusión de plasma fresco congelado. Si la hemorragia es potencialmente mortal y no puede controlarse por los medios antes indicados, puede considerarse la administración de concentrados del complejo de protrombina (PCC) o del factor recombinante VIIa. Se demostró la reversión de los efectos farmacodinámicos de ELIQUIS® mediante los cambios en el ensayo de generación de trombina, luego de la administración de PCC de 4 factores en sujetos sanos. Sin embargo, no existe experiencia clínica con la utilización de los productos de PCC de 4 factores para revertir el sangrado en individuos que recibieron ELIQUIS®. Actualmente no existe ninguna experiencia con la utilización del factor recombinante VIIa en personas que están recibiendo apixaban.

5.2 Interrupción temporal de ELIQUIS®

La interrupción de los anticoagulantes, incluido ELIQUIS®, durante hemorragia activa, cirugía programada o procedimientos invasivos pone a los pacientes en mayor riesgo de trombosis. Evite interrupciones durante el tratamiento y si por alguna razón debe interrumpirse temporalmente la anticoagulación con ELIQUIS®, reinicie el tratamiento tan pronto como sea posible.

5.3 Insuficiencia renal

5.3.1 Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera

Debido a que existe experiencia clínica limitada en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min y no existen datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban, no se recomienda en estos pacientes (ver secciones 3.1.2 y 9.3.4).

5.3.2 Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular

No existen datos en pacientes sometidos a diálisis; por consiguiente, ELIQUIS® no se recomienda en estos pacientes (véase sección 9.3.4).

5.3.3 Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

Debido a que la experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min es limitada, y que no existen datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes (ver sección 9.3.4).

5.4 Insuficiencia hepática

ELIQUIS® no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección 9.3.5).

ELIQUIS® puede utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) (ver secciones 3.3 y 9.3.5).

5.5 Interacción con inhibidores fuertes del Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y glucoproteína P (Gp-P)

ELIQUIS® puede administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento sistémico concomitante con inhibidores fuertes de Citocromo P450 (CYP3A4) y glicoproteína P (Gp-P), como por ejemplo antimicóticos del tipo azol (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol), inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden aumentar al doble la exposición a apixaban (ver sección 6).

5.6 Interacción con inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P

5.6.1 Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera

La utilización concomitante de ELIQUIS® con inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P (por ejemplo, rifampina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la Hierba de San Juan) puede conllevar a una reducción aproximada del 50% en la exposición a apixaban. Debe tenerse precaución cuando se administre ELIQUIS® con inductores fuertes de CYP3A4 y de Gp-P (ver sección 6).

5.6.2 Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular

La administración concomitante de ELIQUIS® con inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P (p.ej. rifampina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede conllevar a una reducción aproximada del 50% en la exposición a apixaban. Debe tenerse precaución cuando se coadministra ELIQUIS® con inductores fuertes de CYP3A4 y de Gp-P (ver sección 6).

5.6.3 Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

La administración concomitante de ELIQUIS® con inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P (p.ej. rifampina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede conllevar a una reducción aproximada del 50% en la exposición a apixaban. Para el tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, ELIQUIS® no se recomienda en pacientes que reciben un tratamiento sistémico concomitante con inductores fuertes de CYP3A4 y de Gp-P (ver sección 6). Para la profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, se debe tener precaución al coadministrar ELIQUIS con inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P (ver sección 6).

5.7 Interacción con otros medicamentos que afectan la hemostasia

La utilización concomitante de ELIQUIS® con antiplaquetarios aumenta el riesgo de hemorragia. Debe tenerse cuidado si los pacientes se tratan concomitantemente con medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES), incluido el ácido acetilsalicílico (ASA por sus siglas en inglés). No se recomienda utilizar concomitantemente con ELIQUIS® otros inhibidores de la agregación de las plaquetas u otros antitrombóticos luego de cirugías. (Ver sección 6).

En pacientes con fibrilación auricular y una condición que justifique monoterapia o terapia dual antiplaquetaria, deberá realizarse una cuidadosa evaluación de los posibles beneficios con relación a los posibles riesgos antes de combinar esta terapia con ELIQUIS®. En un estudio clínico de pacientes con fibrilación auricular la utilización concomitante de ASA aumentó el riesgo de hemorragia mayor por el tratamiento con apixaban de 1,8% por año a 3,4% por año y aumentó el riesgo de hemorragia bajo tratamiento con warfarina de 2,7% por año a 4,6% por año. En este ensayo clínico, la utilización de terapia antiplaquetaria dual concomitantemente con apixaban fue limitada (2,3%).

Un ensayo clínico incluyó pacientes con fibrilación auricular que tenían síndrome coronario agudo (SCA) y / o se sometieron a intervención coronaria percutánea (PCI, por sus siglas en inglés) y un período de tratamiento planificado con un inhibidor P2Y12, con o sin ASA, y anticoagulante oral (apixaban o AVK) durante 6 meses. El riesgo de hemorragia ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis, por sus siglas en inglés) mayor o CRNM (clínicamente relevante no mayor) fue significativamente menor en los sujetos tratados con apixaban (24.7% por año) en comparación con los sujetos tratados con AVK (35.8% por año). El uso concomitante de ASA aumentó el riesgo de hemorragia ISTH mayor o CRNM de 21.0% por año a 40.5% por año cuando esta se agrega a la anticoagulación (ya sea apixaban o AVK) además del inhibidor P2Y12. Específicamente, el uso concomitante de ASA aumentó el riesgo de hemorragia mayor o CRNM en sujetos tratados con apixaban de 16.4% por año a 33.1% por año y aumentó el riesgo de hemorragia en sujetos tratados con AVK de 26.1% por año a 48.4% por año.

En un ensayo clínico con pacientes con síndrome coronario postagudo de alto riesgo sin fibrilación atrial, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, que recibieron ácido acetilsalicílico o la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel, se reportó un aumento significativo en el riesgo de hemorragia para apixaban comparado con placebo.

5.8 Anestesia o punción intradural/epidural

5.8.1 Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera

Cuando se utiliza anestesia neuroaxial (anestesia intradural/epidural) o punción intradural/epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas están en riesgo de desarrollar un hematoma epidural o intradural que puede conllevar a parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos puede aumentar por la utilización postoperatoria de catéteres epidurales permanentes o la utilización concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia. Los catéteres epidurales o endotraqueales permanentes deben retirarse al menos 5 horas

antes de la primera dosis de ELIQUIS®. El riesgo puede también aumentar con la punción traumática o repetida intradural o epidural. Los pacientes deben monitorearse frecuentemente para determinar la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo adormecimiento o debilidad de las piernas, disfunción del intestino o la vejiga). Si se observa compromiso neurológico, se requiere diagnóstico y tratamiento urgente. Antes de la intervención central, el médico debe considerar el posible beneficio con relación al riesgo en pacientes anticoagulados o en pacientes que se van a anticoagular para tromboprofilaxis.

5.9 Cirugía de fractura de cadera

5.9.1 Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera

Apixaban no se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, el tratamiento con ELIQUIS® no se recomienda en estos pacientes.

5.10 Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo.
Existen datos limitados sobre la utilización de apixaban en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indicaron efectos dañinos directos e indirectos con relación a toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar apixaban durante el embarazo.

Lactancia.
Se desconoce si apixaban o sus metabolitos se eliminan en la leche materna. Los datos disponibles en los animales han demostrado eliminación de apixaban en la leche. No se puede excluir un riesgo para los neonatos y lactantes.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de realizar el tratamiento con apixaban.

Fertilidad.
Los estudios en animales administrados directamente con apixaban no mostraron efectos sobre la fertilidad.

5.11 Uso pediátrico

No se ha establecido aun la eficacia y seguridad de ELIQUIS® en niños menores de 18 años de edad. No se tienen datos disponibles.

5.12 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

ELIQUIS® no tiene influencia o ésta es insignificante sobre la capacidad para conducir y operar máquinas.

5.13 Pacientes con prótesis valvulares cardíacas

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

5.14 EP aguda en pacientes hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

5.14.1 Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

No está recomendado iniciar ELIQUIS® como una alternativa a la heparina no fraccionada para el tratamiento inicial de pacientes con EP que presentan inestabilidad hemodinámica o que pueden recibir trombólisis o embolectomía pulmonar.

5.15 Pacientes con síndrome antifosfolipído

No se recomienda el uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), como ELIQUIS® en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les ha diagnosticado síndrome antifosfolípido. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse con mayores tasas de eventos trombóticos recurrentes en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de ELIQUIS® en esta población.

5.16 Información de los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

6. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

6.1 Efecto de otros medicamentos sobre apixaban

6.1.1 Inhibidores de CYP3A4 y Gp-P

La coadministración de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor fuerte de CYP3A4 y Gp-P, produjo aumento del doble del ABC promedio de apixaban y un aumento de 1,6 veces de la C_{max} promedio de apixaban. No se requiere ningún ajuste de apixaban cuando se administra concomitantemente con ketoconazol, sin embargo, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos del tipo azol como por ejemplo ketoconazol u otros inhibidores fuertes de CYP3A4 y Gp-P (ver sección 5.5).

Se espera que los ingredientes activos que no se consideran inhibidores fuertes de CYP3A4 y glicoproteína P (por ejemplo, diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamilo, quinidina) aumenten la concentración plasmática de apixaban a un menor grado. No se requiere ajuste de dosis para apixaban cuando es administrado con agentes

que no son inhibidores fuertes tanto del CYP3A4 como del Gp-P. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado de CYP3A4 y débil de Gp-P, produjo un aumento de 1,4 veces en la ABC promedio y de 1,3 veces en la C_{max} de apixaban. Naproxeno (dosis única de 500 mg), un inhibidor de Gp-P pero no inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 1,5 veces y 1,6 veces en la ABC y C_{max} promedio de apixaban, respectivamente.

Claritromicina (500 mg, dos veces al dia), un inhibidor de Gp-P e inhibidor fuerte del CYP3A4, lleva a un incremento de 1,6 veces y 1,3 veces en la ABC y C_{max} respectivamente.

6.1.2 Inductores de CYP3A4 y Gp-P

La coadministración de apixaban con rifampina, un inductor fuerte de CYP3A4 y Gp-P, produjo una disminución aproximada de 54% y 42% en la ABC y C_{max} promedio de apixaban, respectivamente. La utilización concomitante de apixaban con otros inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la Hierba de San Juan) puede también reducir las concentraciones plasmáticas de apixaban. No se requiere ningún ajuste de la dosis de apixaban durante el tratamiento concomitante con dichos agentes, para la profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera o para la prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular, sin embargo, los inductores fuertes de CYP3A4 y de Gp-P deben coadministrarse con precaución (ver secciones 5.6.1 y 5.6.2).

Para el tratamiento de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, no se recomienda el tratamiento concomitante con inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P (ver sección 5.6.3). Para la profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, se deben coadministrar con precaución los inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P (ver sección 5.6.3).

6.1.3 Anticoagulantes, inhibidores de agregación de plaquetas y AINES

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

Las interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas no fueron evidentes en pacientes sanos cuando apixaban se coadministró con ácido acetilsalicílico 325 mg una vez al día.

Apixaban coadministrado con clopidogrel (75 mg una vez al día), con la combinación de clopidogrel 75 mg y ácido acetilsalicílico 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 ningún aumento relevante en el tiempo de hemorragia, o inhibición adicional de la agregación de plaquetas comparado con la administración de agentes antiplaquetarios sin Apixaban. El aumento de las pruebas de coagulación (PT, RNI y aPTT) fueron consistentes con los efectos de Apixaban solamente.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de Gp-P, produjo en pacientes sanos un aumento 1,5 veces y 1,6 veces en la ABC y C_{max} promedio de apixaban, respectivamente. Aumentos correspondientes en las pruebas de coagulación fueron observados para apixaban.

Ningún cambio fue observado en el efecto de naproxeno sobre la agregación de plaquetas inducidas por el ácido araquidónico y ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de hemorragia fue observado después de la administración concomitante de apixaban y naproxeno.

Los pacientes de FANV con SCA y/o sometidos a PCI pueden ser tratados con ELIQUIS® en combinación con agentes antiplaquetarios (Ver sección 5.7).

A pesar de estos hallazgos, ELIQUIS® debe utilizarse con precaución cuando se coadministra con AINES (incluido ácido acetilsalicílico) o inhibidores de P2Y12 debido a que estos medicamentos típicamente aumentan el riesgo de hemorragia.

No se recomienda la utilización concomitante de ELIQUIS® con otros agentes asociados con hemorragia seria, como por ejemplo: heparina no fraccionada y derivados de la heparina (incluidas heparinas de bajo peso molecular (HBPM), oligosacáridos inhibidores del factor Xa (por ejemplo fondaparinux), inhibidores directos de trombina II (por ejemplo desirudin), agentes trombolíticos, antagonistas de receptores GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextrano, sulfinpirazona, antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes orales. Debe tenerse en cuenta que la heparina no fraccionada se puede administrar a dosis necesarias para mantener un catéter para vena central o arterial permeable (ver sección 5.7).

6.1.4 Otros tratamientos concomitantes

Ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente relevante se observó cuando apixaban se coadministraba con atenolol o famotidina. La coadministración de apixaban 10 mg con atenolol 100 mg no presentó efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de apixaban. Después de la administración simultánea de los dos medicamentos, la ABC y C_{max} promedio de apixaban fueron 15% y 18% menores que cuando se administraban solos. La administración de apixaban 10 mg con famotidina 40 mg no tuvo ningún efecto sobre la ABC o C_{max} de apixaban.

6.1.5 Parámetros de laboratorio

Las pruebas de coagulación (por ejemplo, PT, RNI y aPTT) se afectan de la manera esperada por el mecanismo de acción de apixaban (ver sección 9.2). Los cambios observados en estas pruebas de coagulación a las dosis terapéuticas previstas son pequeños y están sujetos a gran variabilidad (ver sección 9.1).

6.1.6 Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

6.2 Efectos de apixaban sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* de apixaban no mostraron ningún efecto inhibitorio sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (CI50>45 µM) y un efecto inhibitorio débil sobre la actividad de CYP2C19 (CI50>20 µM) a concentraciones que son significativamente mayores que las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixaban no indujo CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 hasta una concentración de 20 µM. Por lo tanto, no se espera que apixaban altere la depuración

metabólica de los medicamentos coadministrados que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de Gp-P.

En estudios realizados en pacientes sanos, como se describe a continuación, apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno o atenolol.

Digoxina: La coadministración de apixaban (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de Gp-P, no afectó las ABC o C_{max} de digoxina. Por lo tanto, apixaban no inhibe el transporte de sustancias mediadas por Gp-P.

Naproxeno: La coadministración de dosis única de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE utilizado comúnmente, no presentó ningún efecto sobre la ABC o C_{max} de naproxeno.

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

7. EFECTOS ADVERSOS

7.1 Experiencia clínica

7.1.1 Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera

La seguridad de apixaban se ha evaluado en un estudio de fase II y en tres estudios de fase III que incluyeron 5.924 pacientes expuestos a apixaban 2,5 mg dos veces al día que se sometieron a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (de remplazo electivo de cadera o rodilla) tratados por hasta 38 días.

En total, el 11% de los pacientes tratados con apixaban 2,5 mg dos veces al día experimentaron reacciones adversas. Como sucede con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir durante el tratamiento con apixaban en presencia de factores de riesgo asociados como lesiones dadas a hemorragia. Las reacciones adversas comunes fueron anemia, hemorragia, contusión y nauseas. Las incidencias generales de reacciones adversas de hemorragia, anemia y anormalidades de las transaminasas (por ejemplo, concentraciones de alanina aminotransferasa) fueron numéricamente menores en pacientes bajo apixaban comparadas con enoxaparina en estudios de fase II y fase III en cirugía electiva de remplazo de cadera y rodilla. Las reacciones adversas deben interpretarse dentro del entorno quirúrgico.

Como ocurre con cualquier anticoagulante, la utilización de ELIQUIS® puede estar asociada con un aumento en el riesgo de hemorragia oculta o evidente de cualquier tejido u órgano, que puede llevar a anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y severidad variarán de acuerdo con la ubicación y el grado o nivel de la hemorragia (ver secciones 5.1 y 10).

Las reacciones adversas en un estudio de fase II y en tres estudios de fase III se presentan en la Tabla I clasificadas por sistema orgánico (MedDRA) y por frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas debidas al tratamiento presentadas en pacientes después de cirugía ortopédica

Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Anemia (incluida anemia postoperatoria y hemorrágica y parámetros respectivos de laboratorio)	Trombocitopenia (incluidas disminuciones del recuento de plaquetas)	
Trastornos del sistema inmunitario		
		Hipersensibilidad
Trastornos oculares		
		Hemorragia ocular (incluida hemorragia de la conjuntiva)
Trastornos vasculares		
Hemorragia (incluidos hematoma y hemorragia vaginal y uretral)	Hipotensión (incluida hipotensión durante el procedimiento)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	Epistaxis	Hemoptisis
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	Hemorragia gastrointestinal (incluidas hematemesis y melena),hematoquecia	Hemorragia rectal, hemorragia gingival
Trastornos hepatobiliares		
	Aumento de transaminasas (incluida aumento de alanina aminotransferasa y alanina aminotransferasa anormal), aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamiltransferasa, pruebas de la función hepática anormales, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la bilirrubina sanguínea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
		Hemorragia muscular
Trastornos renales y urinarios		
	Hematuria (incluidos parámetros respectivos de laboratorio)	
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento		
Contusión	Hemorragia después del procedimiento (incluido hematoma postprocedimiento, hemorragia de la herida, hematoma en el sitio de punción del bazo y hemorragia en el sitio del catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de incisión (incluido hematoma en el sitio de incisión), hemorragia	

Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
	durante la operación	

7.1.2 Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular

La seguridad de apixaban se evaluó en los estudios ARISTOTLE y AVERROES, que incluyeron 11284 pacientes expuestos a apixaban 5 mg dos veces al día y 602 pacientes expuestos a apixaban 2,5 mg dos veces al día. Las exposiciones a apixaban fueron mayores o iguales de 12 meses para 9375 pacientes y mayores o iguales de 24 meses para 3369 pacientes en los dos estudios. En el estudio ARISTOTLE, la duración media de la exposición fue 89,2 semanas para apixaban y 87,5 semanas para warfarina; el total de pacientes año expuestos fue 15534 para apixaban y 15184 para warfarina. En el estudio AVERROES, la duración media de la exposición fue aproximadamente 59 semanas en ambos grupos de tratamiento; el total de pacientes año expuestos fue 3193 para apixaban y 3150 para Acido Acetil Salicílico (ASA).

La tasa total de retiro debido a reacciones adversas fue 1,8% para apixaban y 2,6% para warfarina en el estudio ARISTOTLE, y 1,5% para apixaban y 1,3% para ASA en el estudio AVERROES. La incidencia total de reacciones adversas relacionadas con hemorragia fue numéricamente menor en los pacientes bajo tratamiento con apixaban en comparación con los tratados con warfarina en el estudio ARISTOTLE (24,3% vs 31,0%) y fue similar en pacientes bajo tratamiento con apixaban comparados con ASA en el estudio AVERROES (9,6% vs 8,5%).

Las reacciones adversas en los estudios ARISTOTLE y AVERROES se enumeran en la Tabla 2 por clasificación de sistema de órganos (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 del estudio ARISTOTLE.

Tabla 2: Reacciones Adversas Debidas al Tratamiento en Pacientes con FANV

Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco Frecuentes (≥ 1/1,000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10,000 a < 1/1,000)
Trastornos del Sistema Inmunitario		
	Hipersensibilidad (incluida hipersensibilidad medicamentosa como exantema cutáneo y reacción anafiláctica como edema alérgico)	
Trastornos del Sistema Nervioso		
	Hemorragia cerebral, otras hemorragias intracraneales o intraespinales (incluido hematoma subdural, hemorragia subaracnoide y hematoma espinal)	
Trastornos Oculares		
Hemorragia Ocular (incluida hemorragia conjuntival)		
Trastornos Vasculares		

Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco Frecuentes (≥ 1/1,000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10,000 a < 1/1,000)
Otras hemorragias, hematomas	Hemorragia Intrabdominal	
Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Epistaxis	Hemoptisis	Hemorragia de las vías respiratorias (incluida hemorragia alveolopulmonar, hemorragia laríngea y hemorragia faríngea)
Trastornos Gastrointestinales		
Hemorragia Gastrointestinal (incluida hematemesis y melena), hemorragia rectal, sangrado gingival	Hemorragia hemorroidal, hematoquecia, hemorragia bucal	Hemorragia Retroperitoneal
Trastornos Renales y Urinarios		
Hematuria		
Trastornos del Sistema Reproductor y de las Mamas		
	Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	
Trastornos General y Condiciones en el Sitio de Administración		
	Sangrado en el sitio de aplicación	
Investigaciones		
	Positivo oculto en sangre	
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento		
Contusión	Hemorragia Traumática, hemorragia postprocedimiento, hemorragia en el sitio de incisión	

7.1.3 Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

La seguridad de apixaban se evaluó 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 la de la exposición a enoxaparina/warfarina fue de 152 días en el estudio AMPLIFY. En el estudio AMPLIFY-EXT, la duración media de la exposición a apixaban fue de aproximadamente 330 días y la de la exposición al placebo fue de 312 días.

En el estudio AMPLIFY, las reacciones adversas relacionadas con hemorragia ocurrieron en 417 (15,6%) de los pacientes tratados con apixaban en comparación con 661 (24,6%) de los pacientes tratados con enoxaparina/warfarina. La tasa de interrupción debido a casos de hemorragia fue del 0,7% en los pacientes tratados con apixaban en comparación con el 1,7% en los pacientes tratados con enoxaparina/warfarina del estudio AMPLIFY.

En el estudio AMPLIFY-EXT, las reacciones adversas relacionadas con hemorragia ocurrieron en 219 (13,3%) de pacientes tratados con apixaban en comparación con 72

(8,7%) de los pacientes tratados con placebo. La tasa de interrupción debido a casos de hemorragia fue de aproximadamente el 1% en los pacientes tratados con apixaban comparado con el 0,4% en aquellos pacientes del grupo placebo del estudio AMPLIFY-EXT.

Las reacciones adversas frecuentes (≥1%) fueron la hemorragia gingival, epistaxis, contusión, hematuria, hematoma y menorragia.

Las reacciones adversas en los estudios AMPLIFY y AMPLIFY-EXT se enumeran en la Tabla 3 por clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas debidas al tratamiento presentadas en pacientes con trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	**Poco frecuentes** (≥1/1000 a <1/100)	**Raras** (≥1/10.000 a < /1000)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
		Anemia hemorrágica, diátesis hemorrágica, hematoma espontáneo
Trastornos del sistema nervioso		
		Hemorragia cerebral, accidente hemorrágico
Trastornos oculares		
	Hemorragia conjuntival	Hemorragia ocular, hemorragia retiniana, hemorragia escleral, hemorragia vítrea
Trastornos del oído y del laberinto		
		Hemorragia del oído
Trastornos cardíacos		
		Hemorragia pericárdica
Trastornos vasculares		
Hematoma		Hemorragia, hematoma intrabdominal, shock hemorrágico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Epistaxis	Hemoptisis	Hemorragia alveolar pulmonar
Trastornos gastrointestinales		
Sangrado gingival	Hemorragia rectal, hematoquecia, hemorragia hemorroidal, hemorragia gastrointestinal, hematemesis	Melena, hemorragia anal, hemorragia de úlcera gástrica, hemorragia bucal, hematoma de la pared abdominal, síndrome Mallory-Weiss, hemorragia gástrica, hemorragia por úlcera péptica, hemorragia del intestino delgado
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		
	Equimosis, hemorragia cutánea	Petequia, púrpura, mayor tendencia a sangrar, ampolla de sangre, hemorragia por úlcera de piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
		Hemorragia muscular
Trastornos renales y urinarios		
Hematuria		Hemorragia del tracto urinario

Tabla 3: Reacciones adversas debidas al tratamiento presentadas en pacientes con trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	**Poco frecuentes** (≥1/1000 a <1/100)	**Raras** (≥1/10.000 a < /1000)
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas		
Menorragia	Hemorragia vaginal, metrorragia	Menometrorragia, hemorragia uterina, hemorragia genital, hematoma de mama, hematospermia, hemorragia posmenopáusica
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		
	Hematoma en el lugar de la inyección, hematoma en lugar de punción del vaso	Hemorragia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la infusión
Investigaciones		
	Presencia de sangre en la orina, examen de orina positivo oculto para sangre	Sangre oculta, examen de orina positivo para glóbulos rojos
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento		
Contusión	Hemorragia de la herida, hemorragia posterior al procedimiento, hematoma traumático	Hematoma periorbital, pseudoaneurisma vascular, hematoma subcutáneo, hematoma del procedimiento, hematoma posterior al procedimiento, hematuria posterior al procedimiento, hematoma extradural, hematoma renal, hemorragia subdural

8. SOBREDOSIS

No existe antídoto para ELIQUIS®. Las sobredosis de ELIQUIS® pueden producir alto riesgo de hemorragia.
En ensayos clínicos controlados, apixaban administrado oralmente en pacientes sanos en dosis de hasta 50 mg diarios durante 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no presentó efectos adversos clínicamente relevantes.

La administración de carbón activado 2 y 6 horas después de la ingesta de una dosis de 20 mg de apixaban redujo un 50% y 27%, respectivamente, el ABC media de apixaban y no tuvo impacto sobre la Cmáx. La vida media de apixaban se redujo de 13.4 horas al administrar apixaban individualmente a 5.3 horas y 4.9 horas, respectivamente, cuando se administró carbón activado 2 y 6 horas después de apixaban. De este modo, La administración de carbón activado puede ser útil en el manejo de sobredosis o ingesta accidental de apixaban.

Es poco probable que la hemodiálisis sea un medio de manejo eficaz de la sobredosis de apixaban (ver sección 9.3.4).

9. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

9.1 Farmacodinámica

Los efectos farmacodinámicos de apixaban son reflejo del mecanismo de acción (inhibición del FXa). Como resultado de la inhibición de FXa, apixaban prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (PT), RNI y el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT). Los cambios observados en estas pruebas de coagulación a las dosis terapéuticas esperadas son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. No se recomiendan para evaluar los efectos farmacodinámicos de apixaban. En el ensayo de generación de trombina, apixaban redujo el potencial endógeno de la trombina, una medida de generación de trombina en el plasma humano.

Apixaban también demuestra actividad anti-FXa como se evidencia por la reducción de la actividad de la enzima del Factor Xa en los datos del ensayo cromogénico de heparina Rotachrom® de los estudios clínicos. La actividad anti-FXa exhibe una relación lineal muy directa con la concentración plasmática de apixaban, alcanzado valores máximos en el tiempo de las concentraciones plasmáticas máximas de apixaban. La relación entre la concentración plasmática de apixaban y la actividad anti-FXa es lineal sobre un intervalo amplio de apixaban. Los cambios relacionados con la dosis y la concentración observados después de la administración de apixaban son más pronunciados y menos variables, con una actividad anti-FXa comparada con las pruebas de coagulación.

La Tabla 4 que se encuentra a continuación muestra la exposición del estado de equilibrio previsto y la actividad anti Factor Xa para cada indicación. En los pacientes que toman apixaban para la profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera, los resultados muestran una fluctuación menor a 1,6 veces en los niveles máximos a mínimos. Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman apixaban para la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolismo sistémico, los resultados muestran una fluctuación menor a 1,7 veces en los niveles máximos a mínimos. En los pacientes que toman apixaban para el tratamiento o la profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, los resultados muestran una fluctuación menor a 2,2 veces en los niveles máximos a mínimos.

Tabla 4: Exposición del estado de equilibrio previsto del apixaban (ng/mL) y la actividad AntiXa (IU/mL)

	Apix. Cmáx	**Apix. Cmín**	**Apix. Anti-Xa Actividad Máx.**	**Apix. Anti-Xa Actividad Mín.**
	Mediana [5º, 95º percentiles]			
Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera				
2,5 mg BID	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular				
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]
Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar				
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]

* Población con dosis ajustada con base en 2 de los 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 cuantitativo calibrado anti-FXa puede ser útil en situaciones en las que el

conocimiento de la exposición a apixaban puede ayudar a tomar decisiones clínicas informadas.

9.2 Mecanismo de acción

Apixaban es un potente inhibidor de sitio activo altamente selectivo, oral, reversible, directo del factor Xa. No requiere antitrombina III para actividad antitrombótica. Apixaban inhibe el factor Xa libre y unido a coágulos y la actividad de la protrombinasa. Apixaban no tiene efectos directos sobre la agregación de plaquetas, pero indirectamente inhibe la agregación de plaquetas inducidas por la trombina. Mediante la inhibición del factor Xa, apixaban evita la generación de trombina y el desarrollo de trombos. Los estudios preclínicos de apixaban en modelos animales han demostrado eficacia antitrombótica para la prevención de trombosis arterial o venosa a dosis que preservaron la hemostasia.

9.3 Farmacocinética

9.3.1 Absorción

La biodisponibilidad absoluta de apixaban es aproximadamente 50% para dosis de hasta 10 mg. Apixaban es rápidamente absorbido con concentraciones máximas (C_{max}) que aparecen a las 3 a 4 horas después del consumo de la tableta. El consumo con alimento no afecta el ABC o C_{max} de apixaban a dosis de 10 mg. Apixaban puede tomarse con o sin alimento. Apixaban demuestra farmacocinética lineal con aumentos proporcionales de la dosis en exposición para dosis orales de hasta 10 mg. A dosis mayores o iguales de 25 mg, apixaban presenta absorción limitada por la disolución con disminución de la biodisponibilidad. Los parámetros de exposición de apixaban muestran variabilidad leve a moderada reflejada por una variabilidad intra e intersujeto de ~20% CV y ~30% CV, respectivamente.

9.3.2 Distribución

La unión a proteínas plasmáticas en humanos es aproximadamente 87%. El volumen de distribución (Vss) es aproximadamente 21 litros.

9.3.3 Metabolismo y eliminación

Apixaban tiene múltiples vías de eliminación. De la dosis administrada de apixaban en humanos, aproximadamente el 25% se recuperó como metabolitos, la mayoría en las heces. La eliminación renal de apixaban equivale a aproximadamente el 27% de la depuración total. Las contribuciones adicionales de eliminación biliar e intestinal directa fueron observadas en 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 e hidroxilación al metabolito activo 3-Oxopiperidinilo son las formas principales de biotransformación. Apixaban se metaboliza principalmente vía CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2J2. Apixaban sin cambio es el principal componente relacionado con el fármaco en el plasma humano sin metabolitos de circulación activos presentes. Apixaban es un sustrato de las proteínas transportadoras, Gp-P y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

9.3.4 Insuficiencia Renal

No existe ningún impacto de la insuficiencia renal sobre la concentración máxima de apixaban. Existió un aumento en la exposición de apixaban correlacionada con la insuficiencia renal, cuando se evaluaba a través de la medición de la depuración de creatinina. En las personas con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 51-80 mL/min), moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) y severa (depuración de creatinina 15-29 mL/min), las concentraciones plasmáticas de apixaban (ABC) aumentaron en 16, 29 y 44% respectivamente comparada con personas con depuración normal de creatinina. La insuficiencia renal no tiene ningún efecto evidente sobre la relación entre la concentración plasmática de apixaban y la actividad anti-FXa. No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, excepto según lo descrito en la Sección 3.1.1.

En sujetos con enfermedad renal terminal (ESRD, por sus siglas en inglés), el ABC de apixaban se incrementó un 36% al administrar una dosis única de apixaban 5 mg inmediatamente después de la hemodiálisis, comparada con la observada en sujetos con función renal normal. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una sola dosis de apixaban 5 mg, redujo un 14% el AUC en estos sujetos con ESRD, correspondiendo a una eliminación de 18 mL/min de apixaban en la diálisis.

9.3.5 Insuficiencia hepática

Apixaban no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa o enfermedad hepatobiliar activa. Apixaban no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección 5.4).

En un estudio que comparaba pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (clasificados como Child Pugh A y B, respectivamente) con pacientes de control sanos, la farmacocinética y farmacodinámica de una única dosis de apixaban 5 mg no se alteraron en los pacientes con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-factor Xa y RNI fueron similares entre los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada y los pacientes sanos. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada; sin embargo, dado el número limitado de pacientes estudiados, se aconseja precaución cuando se utiliza ELIQUIS® en estas poblaciones (ver sección 3.3 y 5.4).

9.3.6 Ancianos

Los pacientes ancianos (mayores de 65 años) presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con valores medios de ABC de aproximadamente 32% o más. No se requiere ningún ajuste de la dosis, excepto a lo descrito en la sección 3.1.1.

9.3.7 Sexo

La exposición a apixaban fue aproximadamente 18% mayor en las mujeres que en los hombres. No se requirió ningún ajuste de la dosis.

9.3.8 Origen étnico y raza

Los resultados sobre los estudios de fase 1 no mostraron diferencia discernible en la farmacocinética de apixaban entre pacientes blancos/caucásicos, asiáticos y negros/afroamericanos. Los hallazgos obtenidos de un análisis farmacocinético poblacional en pacientes que recibieron apixaban fueron consistentes con los resultados de la fase 1. No se requirió ningún ajuste de la dosis.

9.3.9 Peso corporal

En una comparación de la exposición a apixaban con respecto a pacientes con peso corporal de 65 a 85 kg, los pacientes con peso corporal >120 kg estuvieron asociados con aproximadamente 30% menos de exposición y el peso corporal <50 kg estuvo asociado con aproximadamente 30% más de exposición. No se requiere ningún ajuste de la dosis, excepto como se describe en la sección 3.1.1.

9.3.10 Relación farmacocinética/farmacodinámica

La relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) entre la concentración plasmática de apixaban y varios criterios de valoración de la PD (actividad anti-FXa, RNI, PT, aPTT) se evaluó después de la administración de un intervalo amplio de dosis (0,5-50 mg). La relación entre la concentración plasmática de apixaban y la actividad anti-factor Xa fue descrita mejor por un modelo lineal.

La relación entre la PK/PD observada en pacientes que recibieron apixaban en los estudios clínicos Fase 2 y Fase 3 fue consistente con la establecida en pacientes sanos.

10. INFORMACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS

10.1 Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera

El programa clínico de apixaban se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para la profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en un intervalo amplio de pacientes adultos sometidos a remplazo programado de cadera o rodilla. Un total de 8.464 pacientes fueron asignados aleatoriamente en dos estudios pivotales, doble enmascarados, multinacionales que comparaban a apixaban 2,5 mg administrado oralmente dos veces al día o enoxaparina 40 mg una vez al día. Incluidos en ese total estuvieron 1.262 pacientes de 75 años o más, 1.004 pacientes con bajo peso corporal (≤60 kg), 1.495 pacientes con BMI ≥33 kg/m^2 y 437 pacientes con insuficiencia renal severa o moderada. El estudio ADVANCE-3 incluyó 5.407 pacientes sometidos a remplazo programado de cadera y el estudio ADVANCE-2 incluyó 3.057 pacientes sometidos a remplazo programado de rodilla. Los pacientes recibieron apixaban 2,5 mg administrados vía oral dos veces al día (po bid) o enoxaparina 40 mg administrada subcutáneamente una vez al día (sc od). La primera dosis de apixaban fue administrada 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 fueron administradas durante 32-38 días en el estudio ADVANCE-3 y durante 10-14 días en el estudio ADVANCE-2.

Apixaban demostró reducción estadísticamente superior en el criterio de valoración principal, una variable compuesta de total ETV/muerte por cualquier causa y en el criterio de valoración ETV Mayor, una variable compuesta de ETV proximal, PE no mortal y

muerte relacionada con ETV, comparada con enoxaparina tanto en cirugías electivas en remplazo de cadera como de rodilla (ver Tabla 5).

Tabla 5: Resultados de eficacia de estudios pivotales de fase III

Estudio	ADVANCE-3 (cadera)			ADVANCE-2 (rodilla)		
Tratamiento del estudio Dosis Duración del tratamiento	Apixaban 2,5 mg po bid 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg sc od 35 ± 3 d	Valor p	Apixaban 2,5 mg po bid 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg sc od 12 ± 2 d	Valor p
ETV total/muerte por cualquier causa						
Numero de eventos/pacientes Tasa de eventos	27/1949 1,39%	74/1917 3,86%	<0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Riesgo relativo IC 95%	0,36 (0,22 ; 0,54)			0,62 (0,51 ; 0,74)		
ETV Mayor						
Numero de eventos/pacientes Tasas de eventos	10/2199 0,45%	25/2195 1,14%	0,0107	13/1195 1,09%	26/1199 2,17%	0,0373
Riesgo relativo IC 95%	0,40 (0,15 ; 0,80)			0,50 (0,26 ; 0,97)		

Los criterios de valoración de la seguridad de la hemorragia mayor, la variable compuesta de hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante (HNMCR) y todas las hemorragias demostraron tasas similares para pacientes con apixaban 2,5 mg comparados con los tratados con enoxaparina 40 mg (ver Tabla 6). Todos los criterios de hemorragia incluyeron hemorragia en el sitio quirúrgico.

En los estudios de Fase III, la hemorragia se evaluó empezando con la primera dosis del medicamento del estudio doble enmascarado, que fue enoxaparina o placebo inyectable administrados 9 a 15 horas antes de la cirugía. La hemorragia durante el periodo de tratamiento incluyó eventos que ocurrían antes de la primera dosis de apixaban, que fue administrada 12-24 horas después de la cirugía. La hemorragia durante el periodo de tratamiento después de la cirugía únicamente incluyó eventos que ocurrían después de la primera dosis del medicamento del estudio después de la cirugía. Más de la mitad de las ocurrencias de hemorragias mayores en el grupo de apixaban ocurrieron antes de la primera dosis de apixaban. La Tabla 6 muestra los resultados para hemorragia obtenidos en el periodo de tratamiento y el periodo de tratamiento después de la cirugía.

Tabla 6: Resultados para hemorragia obtenidos en los estudios pivotales de fase III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg po bid 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg sc od 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg po bid 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg sc od 12 ± 2 d
Total tratados	n=2673	n=2659	n=1501	n=1508
Periodo de Tratamiento				
Mayor	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Mortal	0	0	0	0

Mayor + HNMCR	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 después de la cirugía				
Mayor	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Mortal	0	0	0	0
Mayor + HNMCR	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 para hemorragia incluyeron hemorragia en el sitio quirúrgico

10.2 Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular

El programa clínico fue diseñado para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes aptos para AVK (ARISTOTLE) y en pacientes aptos para AVK (AVERROES). Ambos estudios fueron ensayos multinacionales, de grupo paralelo, doble enmascarados, aleatorizados, controlados con activo (vs warfarina en el estudio ARISTOTLE y vs ASA en el estudio AVERROES), en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular, persistente, paroxística o permanente o aleteo auricular (AA) y uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT) previo (también embolismo sistémico previo en el estudio ARISTOTLE).
- Edad ≥75 años.
- Hipertensión arterial que requiere tratamiento.
- Diabetes mellitus.
- Insuficiencia cardíaca ≥Clase 2 según la Asociación del Corazón de Nueva York.
- Disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI).
- Arteriopatía periférica documentada (únicamente en el estudio AVERROES).

Tabla 7: Características Demográficas de los Pacientes en los estudios clínicos

	ARISTOTLE	AVERROES
Pacientes Aleatorizados	18201	5598
Media de la Edad	69,1	69,9
≥65 años	69,9%	69,3%
≥75 años	31,2%	33,8%
Sexo		
Masculino	64,7%	58,5%
Femenino	35,3%	41,5%
Raza		
Blanca/Caucásica	82,6%	78,6%
Asiática	14,5%	19,4%
Negra/Afroamericana	1,2%	0,6%
Accidente cerebrovascular o AIT previo	18,6%	13,6%
Hipertensión	87,4%	86,4%
Diabetes	25,0%	19,6%
Insuficiencia Cardíaca	(o FEVI ≤40%) 35,4%	(o FEVI ≤35%) 33,7%
Puntaje $CHADS_2$ Medio	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 aleatoriamente a tratamiento con apixaban 5 mg dos veces al día vía oral (o 2,5 mg dos veces al día en algunos pacientes seleccionados, 4,7%) o al tratamiento con warfarina (intervalo de RNI objetivo 2,0-3,0) y se sometieron a seguimiento durante un tiempo medio de 89,86 semanas para apixaban y 87,79 semanas para warfarina. La dosis de 2,5 mg dos veces al día de apixaban se asignó a pacientes con al menos 2 de las siguientes características: edad mayor o igual a 80 años, peso corporal menor o igual a 60 Kg, o creatinina sérica mayor o igual a 1,5 mg/dL (133 micromoles/L). 43% fueron tratados por primera vez con AVK, definidos como pacientes que no habían recibido previamente o que habían recibido 30 o menos días de tratamiento consecutivo con warfarina u otro AVK. La arteriopatía coronaria se observó en 33,2% de los pacientes.

Para los pacientes asignados aleatoriamente a warfarina, la mediana porcentual del tiempo en el intervalo terapéutico (RNI 2-3) fue 66%.

El objetivo principal del estudio fue determinar si apixaban 5 mg dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados) era no inferior a warfarina para la prevención del accidente cerebrovascular (isquémico, hemorrágico o no específico) y el embolismo sistémico. Las evaluaciones de superioridad de apixaban versus warfarina fueron también preestablecidas para el criterio de valoración principal y para muerte debida a cualquier causa.

Los criterios de valoración principales del estudio fueron pre-especificados y evaluados de una forma secuencial y jerárquica para conservar un error total tipo 1. Apixaban se sometió a prueba para compararlo con warfarina con respecto a: (1) no inferioridad con relación al criterio de valoración compuesto de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico, (2) superioridad sobre el criterio de valoración compuesto de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico, (3) superioridad con respecto a hemorragia mayor y (4) superioridad con respecto a muerte por cualquier causa.

En el estudio, apixaban logró superioridad estadísticamente significativa en el criterio de valoración principal de prevención de accidente cerebrovascular (hemorrágico o isquémico) y embolismo sistémico (Ver Tabla 8 y Figura 1). La superioridad estadísticamente significativa fue alcanzada también para muerte por cualquier causa (Ver Tabla 8).

Se observaron reducciones numéricas de las muertes CV y no CV.

Apixaban redujo la incidencia de accidente cerebrovascular en comparación con warfarina dentro de cada categoría de severidad de accidente cerebrovascular, incluidos los accidentes cerebrovasculares menos severos (puntaje en la escala de Rankin 0 a 2, HR=0,89 [IC=0,64, 1,26]) y los accidentes cerebrovasculares fatales o discapacitantes clínicamente más importantes (calificadas con puntajes de Rankin de 3 a 6, HR=0,71 [IC=0,54, 0,94]). La reducción en la incidencia de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico fue observada sin importar el riesgo de accidente cerebrovascular al ingreso según se categorizó utilizando el puntaje $CHADS_2$.

Tabla 8: Criterios de Valoración Principales de Eficacia en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio ARISTOTLE

	Apixaban N=9120	Warfarina N=9081	Razón de Peligro (IC 95%)	Valor p
	n (%/año)	n (%/año)		
Accidente cerebrovascular o embolismo sistémico*	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Accidente cerebrovascular				
Isquémica o no determinada	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Hemorrágica	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Embolismo sistémico	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	
Muerte por Cualquier Causa*†	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465

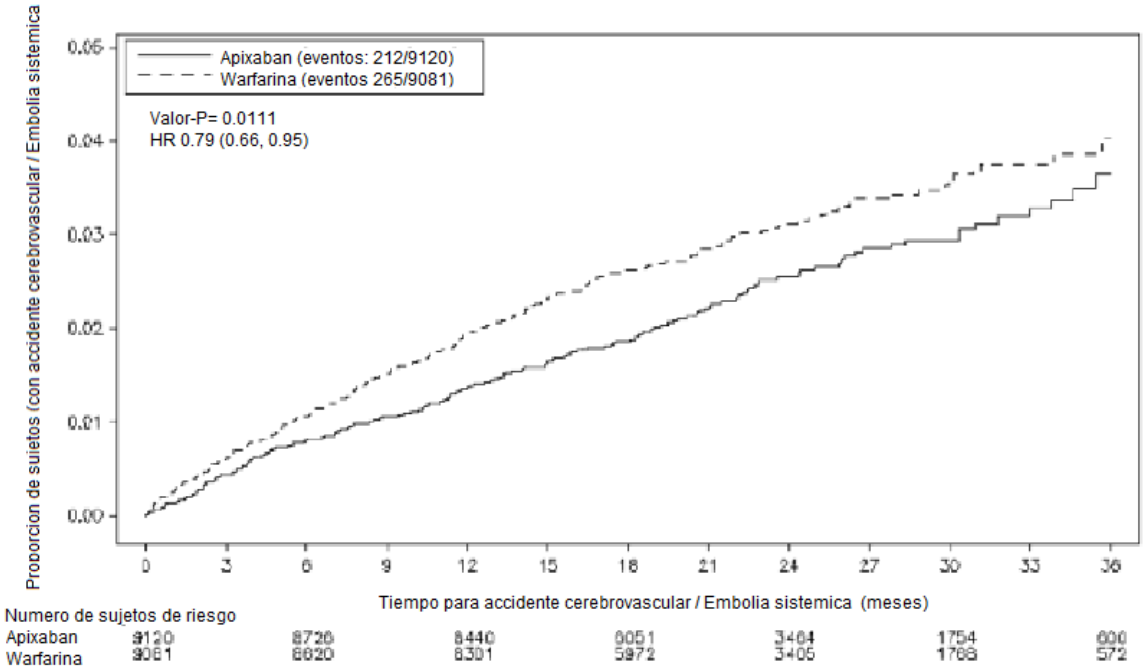
* Evaluada mediante la estrategia de prueba secuencial para superioridad diseñada para controlar el error total tipo 1 en el ensayo.

† Criterio de Valoración Secundario

Los eventos asociados a cada criterio de valoración fueron contados uno por paciente, pero los pacientes pueden haber contribuido con eventos a múltiples criterios de valoración.

La tasa de infarto de miocardio fue similar entre los grupos de tratamiento con apixaban y warfarina (0,53%/año y 0,61%/año, respectivamente).

Figura 1: Estimado del Tiempo Hasta el Primer Accidente Cerebrovascular o Embolismo sistémico Utilizando la Curva de Kaplan-Meier en el Estudio ARISTOTLE



Los centros fueron clasificados *post hoc* por el porcentaje de tiempo que los pacientes tratados con warfarina estuvieron en el intervalo terapéutico (RNI 2-3). En la Tabla 9 se presentan los resultados para accidente cerebrovascular/embolismo sistémico, hemorragias mayores y muerte por cualquier causa para los centros que se encontraron por encima y por debajo del nivel medio del control RNI. Los beneficios de apixaban con respecto a warfarina fueron consistentes en los pacientes incluidos en los centros con control RNI por debajo o por encima de la mediana.

Tabla 9: Control RNI en los Centros para el Estudio ARISTOTLE

	Centros con control RNI por debajo de la mediana de 66% Razón de Peligro (Intervalo de confianza del 95%)	Centros con control RNI por encima de la mediana de 66% Razón de Peligro (Intervalo de confianza del 95%)
Accidente cerebrovascular/embolismo sistémico	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)
Muerte por cualquier causa	0,86 (0,74, 1,00)	0,93 (0,79, 1,10)

Estudio AVERROES: Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para tratamiento con apixaban 5 mg dos veces al día vía oral (o 2,5 mg dos veces al día en algunos pacientes seleccionados, 6,4%) o al tratamiento con 81 mg a 324 mg de ASA una vez al día. La selección de una dosis de ASA de 81, 162, 243 o 324 mg fue a discreción del investigador y al momento de la asignación aleatoria 90,5% de los pacientes recibían una dosis de 81 mg (64,3%) o 162 mg (26,2%).

En el estudio, el tratamiento con AVK se había intentado pero se interrumpió en 40% de los pacientes antes de su inclusión en el estudio. Las razones frecuentes para que un paciente no fuera apto para un tratamiento con AVK en el estudio AVERROES incluyeron incapacidad/improbabilidad para obtener las RNI a los intervalos solicitados (42,6%), rechazo de los pacientes al tratamiento con AVK (37,4%), puntaje $CHADS_2$ = 1 y no recomendación por parte del médico de AVK (21,3%), no disposición del paciente para adherirse a las instrucciones de medicación con AVK (15,0%) y dificultad/posible dificultad para contactar al paciente en caso de un cambio de dosis urgente (11,7%).

El objetivo principal del estudio fue determinar si apixaban 5 mg dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados) era superior a ASA (81 mg-324 mg QD) para prevenir el criterio de valoración compuesto de accidente cerebrovascular o embolismo sistémico. Las evaluaciones de superioridad de apixaban versus ASA fueron también preestablecidas para eventos vasculares mayores (criterio de valoración compuesto de accidente cerebrovascular, embolismo sistémico, infarto del miocardio o muerte vascular) y para muerte debida a cualquier causa.

El estudio AVERROES fue interrumpido de manera anticipada por recomendación del Comité de Monitoreo de Datos independiente del ensayo que determinó que un análisis provisional preestablecido reveló evidencia clara de que apixaban producía una reducción clínicamente importante de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico y un perfil de seguridad aceptable.

En el estudio, apixaban demostró superioridad estadísticamente significativa en el criterio de valoración principal de prevención de accidente cerebrovascular (hemorrágica o isquémica) y embolismo sistémico (Ver Tabla 10 y Figura 2). Se observó una reducción clínicamente importante en el criterio de valoración compuesto secundario de accidente cerebrovascular, embolismo sistémico, infarto de miocardio o muerte vascular (Ver Tabla 10).

Apixaban redujo la incidencia de accidente cerebrovascular comparado con ASA dentro de cada categoría de severidad de accidente cerebrovascular (Puntaje en la escala modificada de Rankin 0 a 2, HR=0,51 [IC=0,29, 0,91]; puntaje en la escala modificada de Rankin de 3 a 6, HR=0,43 [IC=0,28, 0,65]). La reducción en la incidencia de accidente cerebrovascular se observó sin importar el riesgo de accidente cerebrovascular al ingreso al estudio según se categorizó utilizando el puntaje $CHADS_2$.

Apixaban también redujo la incidencia de hospitalizaciones cardiovasculares con respecto a ASA (HR =0,79, IC=0,69, 0,91).

Tabla 10: Criterios de Valoración Principales de Eficacia en Pacientes con Fibrilación Auricular para el Estudio AVERROES

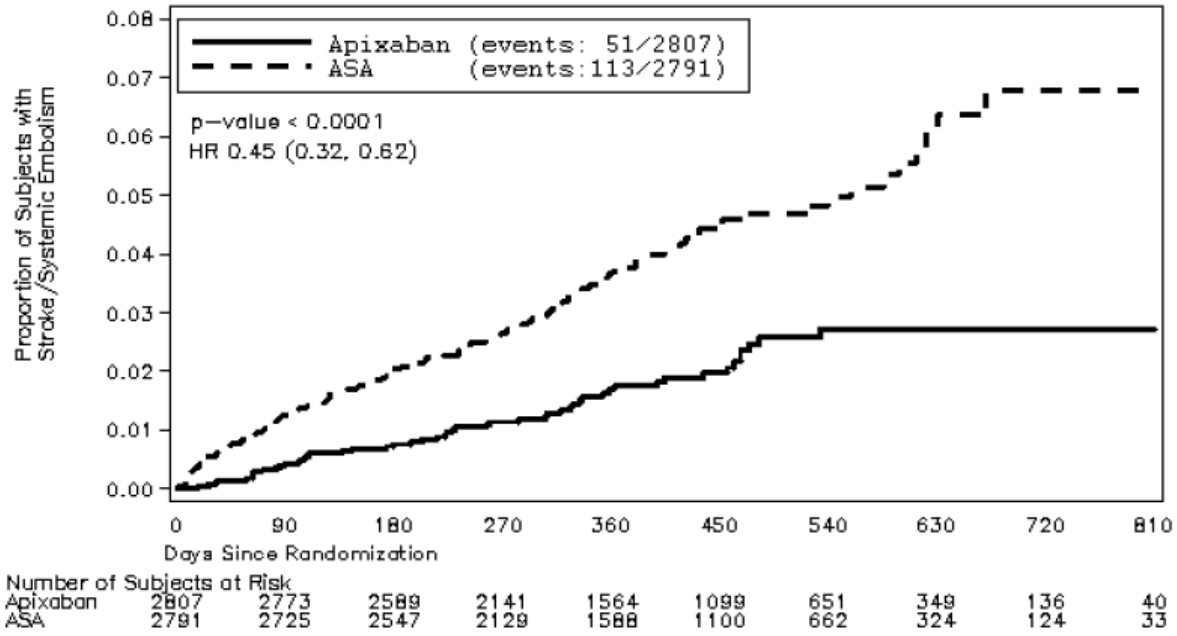
	Apixaban N=2807	**ASA N=2791**	**Razón de Peligro (IC 95%)**	**Valor p**
	n (%/año)	**n (%/año)**		
Accidente cerebrovascular o embolismo sistémico*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	<0,0001
Accidente cerebrovascular				
Isquémica o no determinada	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Hemorrágica	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Embolismo sistémico	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Accidente cerebrovascular o embolismo sistémico, IM, o muerte vascular*	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Infarto de Miocardio	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Muerte Vascular	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Muerte por Cualquier Causa*†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

* Evaluada mediante la estrategia de prueba secuencial diseñada para controlar el error total tipo 1 en el ensayo.

† Criterio de Valoración Secundario.

Los eventos asociados a cada criterio de valoración fueron contados uno por paciente, pero los pacientes pueden haber contribuido con eventos a múltiples criterios de valoración.

Figura 2: Estimado del Tiempo Hasta el Primer Accidente Cerebrovascular o Embolismo sistémico Utilizando la Curva de Kaplan-Meier para el Estudio AVERROES



Hemorragia en Pacientes con Fibrilación Auricular

En los estudios ARISTOTLE y AVERROES, el criterio de valoración principal de seguridad fue la hemorragia mayor, que se definió como hemorragia aguda clínicamente evidente que estaba acompañada por una o más de las siguientes características: disminución de la hemoglobina de 2 g/dL o más; trasfusión de 2 o más unidades de concentrado de eritrocitos; hemorragia que ocurre en al menos uno de los siguientes sitios críticos, intracraneal, intraespinal, intraocular (dentro del cuerpo del ojo; por lo tanto, una hemorragia conjuntival no es una hemorragia intraocular), pericardica, intrarticular, intramuscular con síndrome compartimental, retroperitoneal; hemorragia que es fatal. La hemorragia intracraneal incluida la intracerebral (incluso accidente cerebrovascular hemorrágico), subaracnoide y subdural.

La hemorragia no mayor clínicamente relevante (HNMCR) fue definida como hemorragia aguda clínicamente evidente que no satisface los criterios adicionales requeridos para evento hemorrágico como para definirla como evento hemorrágico mayor y satisface al menos uno de los siguientes criterios: hospitalización por hemorragia; tratamiento médico o quirúrgico para hemorragia guiado por un médico; cambio en el tratamiento antitrombótico (tratamiento anticoagulante o antiplaquetario).

Estudio ARISTOTLE: Existió también una reducción estadísticamente superior en la incidencia de hemorragia mayor según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) entre los grupos de tratamiento de apixaban y warfarina (Ver Tabla 11). Existió también una reducción sustancial en la incidencia de hemorragia mayor según ISTH + HNMCR y todas las hemorragias.

Tabla 11: Eventos Hemorrágicos en Pacientes con Fibrilación Auricular para el Estudio ARISTOTLE

	Apixaban N=9088 n (%/año)	Warfarina N=9052 n (%/año)	Relación de riesgos (HR) (IC 95%)	Valor 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 + HNMCR	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	<0,0001
Todas	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	<0,0001

* Evaluada mediante la estrategia de prueba secuencial para superioridad diseñada para controlar el error total tipo 1 en el ensayo.

Los eventos asociados a cada criterio de valoración fueron contados uno por paciente, pero los pacientes pueden haber contribuido con eventos a múltiples criterios de valoración.

La hemorragia intracraneal se redujo más del 50% con apixaban. La hemorragia severa según la escala GUSTO y la hemorragia mayor según la escala TIMI se redujeron en más del 40% con apixaban. La hemorragia fatal se redujo en más del 70% con apixaban.

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

La incidencia de hemorragias gastrointestinales mayores según ISTH (incluidas hemorragias GI superiores, GI inferiores y rectales) fue menor con apixaban (0,76%/año) comparada con warfarina (0.86%/año).

La incidencia de hemorragia intraocular mayor según ISTH fue superior con apixaban (0,18%/año) comparada con warfarina (0,13%/año).

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

Tabla 12: Eventos Hemorrágicos en Pacientes con Fibrilación Auricular para el estudio AVERROES

	Apixaban N=2798 n (%/año)	ASA N=2780 n (%/año)	Razón de Peligro (IC 95%)	Valor 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 + HNMCR	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Todas	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

Los eventos asociados a cada criterio de valoración fueron contados uno por paciente, pero los pacientes pueden haber contribuido con eventos a múltiples criterios de valoración.

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

Análisis Subpoblacional

En el estudio ARISTOTLE, los resultados para los criterios de valoración principal de eficacia y los resultados para hemorragia mayor fueron en general consistentes sobre todos los subgrupos principales incluida la edad, el peso, el puntaje $CHADS_2$, el estado de utilización por primera vez de warfarina, el grado de insuficiencia renal, la asignación a apixaban a dosis reducida y ASA al momento de la asignación aleatoria (Ver Figura 3).

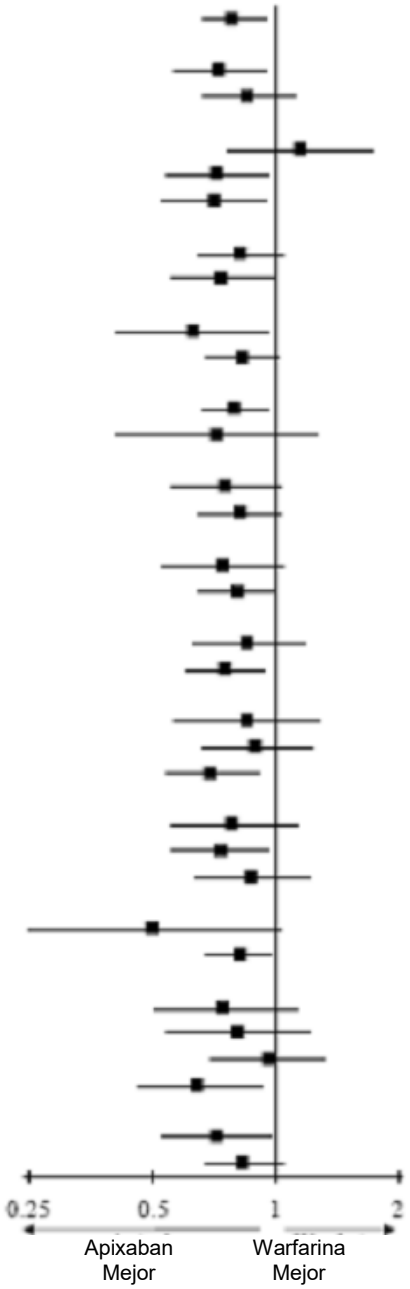
De manera similar, en el estudio AVERROES, los resultados para el criterio de valoración principal de eficacia y los resultados para hemorragia mayor fueron consistentes para todos los subgrupos principales incluida la edad, el puntaje $CHADS_2$, grado de insuficiencia renal y la utilización previa de AVK o el rechazo de AVK (Ver Figura 4).

De manera notoria, los resultados para eficacia y seguridad para ambos estudios en los pacientes ancianos (incluidos los ≥75 años) fueron consistentes con la población general.

Figura 3: Razones de Riesgo (HR) para Accidente Cerebrovascular y Embolismo sistémico (A) y Hemorragia (B) por Características al Inicio del Estudio ARISTOTLE

A. Criterio de Valoración Principal: Accidente Cerebrovascular y Embolismo sistémico

Subgrupo	No. de Pacientes	Apixaban *No. de Eventos (% por año)*	Warfarina *No. de Eventos (% por año)*	Valor p para Interacción
Todos los Pacientes	18201	212 (1,27)	265 (1,60)	
Estado Previo de Warfarina/AVK				0,39
Utilizado Previamente	10401	102(1,1)	138 (1,5)	
No utilizado previamente	7800	110 (1,5)	127 (1,8)	
Edad				0,12
<65 años de edad	5471	51 (1,0)	44 (0,9)	
≥ 65 a < 75 años de edad	7052	82 (1,3)	112 (1,7)	
≥ 75 años de edad	5678	79 (1,6)	109 (2,2)	
Sexo				0,60
Masculino	11785	132 (1,2)	160 (1,5)	
Femenino	6416	80 (1,4)	105 (1,8)	
Peso				0,26
≤ 60 kg	1985	34 (2,0)	52 (3,2)	
> 60 kg	16154	177 (1,2)	212 (1,4)	
Tipo de Fibrilación Auricular				0,70
Permanente/Persistente	15412	191 (1,4)	235 (1,7)	
Paroxismal	2786	21 (0,8)	30 (1,1)	
Accidente Cerebrovascular o AIT				0,71
Si	3436	73 (2,5)	98 (3,2)	
No	14765	139 (1,0)	167 (1,2)	
Diabetes Mellitus				0,71
Si	4547	57 (1,4)	75 (1,9)	
No	13654	155 (1,2)	190 (1,5)	
Insuficiencia Cardiaca				0,50
Si	5541	70 (1,4)	79 (1,6)	
No	12660	142 (1,2)	186 (1,6)	
Puntaje $CHADS_2$				0,45
≤1	6183	44 (0,7)	51 (0,9)	
=2	6516	74 (1,2)	82 (1,4)	
≥3	5502	94 (1,9)	132 (2,8)	
Nivel de Insuficiencia Renal				0,72
Grave o Moderada	3017	54 (2,1)	69 (2,7)	
Leve	7587	87 (1,2)	116 (1,7)	
Normal	7518	70 (1,0)	79 (1,1)	
Dosis de Apixaban				0,22
2,5 mg BID o placebo	831	12 (1,7)	22 (3,3)	
5 mg BID o placebo	17370	200 (1,3)	243 (1,5)	
Región Geográfica				0,44
Norteamérica	4474	42 (1,0)	56 (1,3)	
Latinoamérica	3468	43 (1,4)	52 (1,8)	
Europa	7343	75 (1,1)	77 (1,1)	
Asia/Pacífico	2916	52 (2,0)	80 (3,1)	
Aspirina a la Asignación Aleatoria				0,44
Si	5632	70 (1,3)	94 (1,9)	
No	12569	142 (1,2)	171 (1,5)	



B. Hemorragia Mayor

Subgrupo	No. de Pacientes	No de Eventos (% por año) Apixaban	Warfarina	Valor p para Interacción
Todos los Pacientes	18140	327 (2,13)	462 (3,09)	
Estado Previo de Warfarina/AVK				0.50
Utilizado Previamente	10376	185 (2,1)	274 (3,2)	
No utilizado previamente	7764	142 (2,2)	188 (3,0)	
Edad				0.64
<65 años de edad	5455	56 (1,2)	72 (1,5)	
≥ 65 a < 75 años de edad	7030	120 (2,0)	166 (2,8)	
≥ 75 años de edad	5655	151 (3,3)	224 (5,2)	
Sexo				0.08
Masculino	11747	225 (2,3)	294 (3,0)	
Femenino	6393	102 (1,9)	168 (3,3)	
Peso				0.22
≤ 60 kg	1978	36 (2,3)	62 (4,3)	
> 60 kg	16102	290 (2,1)	398 (3,0)	
Tipo de Fibrilación Auricular				0.75
Permanente/Persistente	15361	283 (2,2)	402 (3,2)	
Paroxismal	2776	44 (1,9)	60 (2,6)	
Accidente Cerebrovascular o AIT Previo				0.71
Si	3422	77 (2,8)	106 (3,9)	
No	14718	250 (2,0)	356 (2,9)	
Diabetes Mellitus				0.003
Si	4526	112 (3,0)	114 (3,1)	
No	13614	215 (1,9)	348 (3,1)	
Insuficiencia Cardiaca				0.30
Si	5527	87 (1,9)	137 (3,1)	
No	12613	240 (2,2)	325 (3,1)	
Puntaje $CHADS_2$				0.40
≤1	6169	76 (1,4)	126 (2,3)	
=2	6492	125 (2,3)	163 (3,0)	
≥3	5479	126 (2,9)	173 (4,2)	
Nivel de Insuficiencia Renal				0.03
Grave o Moderada	3005	73 (3,2)	142 (6,4)	
Leve	7565	157 (2,5)	199 (3,2)	
Normal	7496	96 (1,5)	119 (1,8)	
Dosis de Apixaban				0.21
2,5 mg BID o placebo	826	20 (3,3)	37 (6,7)	
5 mg BID o placebo	17314	307 (2,1)	425 (3,0)	
Región Geográfica				0.16
Norteamérica	4463	106 (2,8)	137 (3,6)	
Latinoamérica	3460	60 (2,1)	94 (3,5)	
Europa	7313	110 (1,7)	135 (2,2)	
Asia/Pacífico	2904	51 (2,1)	96 (4,1)	
Aspirina a la Asignación Aleatoria				0.40
Si	5608	129 (2,7)	164 (3,7)	
No	12532	198 (1,9)	298 (2,8)	

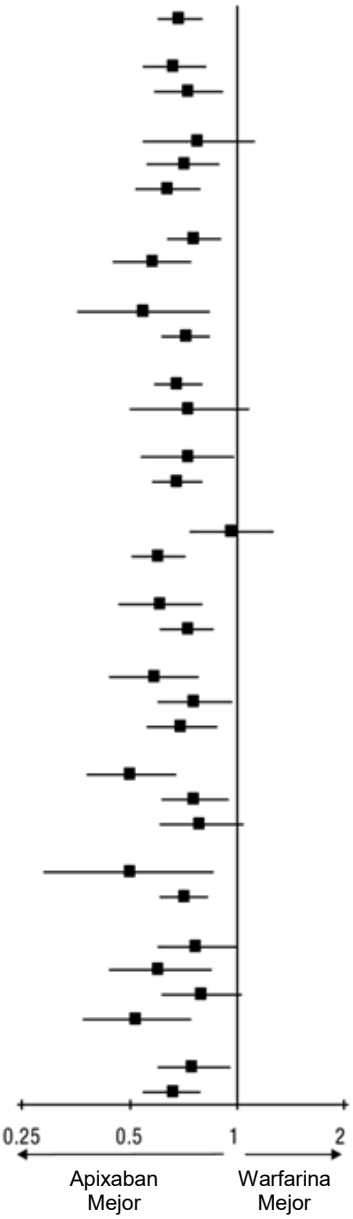
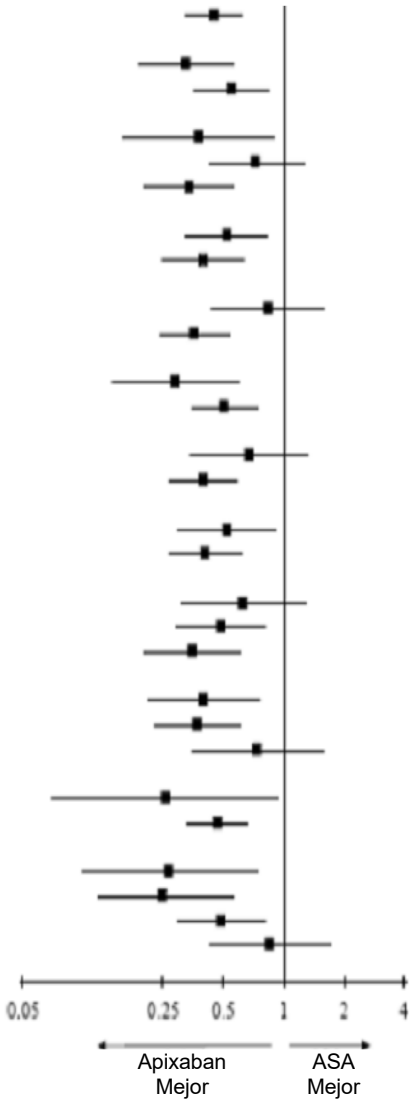


Figura 4: Razones de Riesgo (HR) para Accidente Cerebrovascular y Embolismo sistémico (A) y Hemorragia (B) por Características al Inicio del Estudio AVERROES

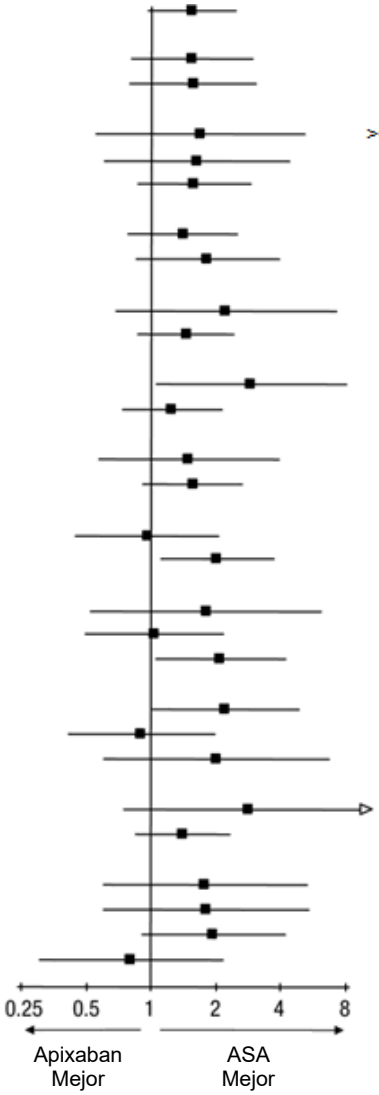
A. Criterio de Valoración Principal: Accidente Cerebrovascular y Embolismo sistémico

Subgrupo	No. de Pacientes	Apixaban	ASA	Valor p para Interacción
		No de Eventos (% por año)		
Todos los Pacientes	5598	51 (1,62)	113(3,63)	
No Aptos para Warfarina/AVK				0,14
Demostrada	2215	17 (1,4)	52 (4,2)	
Esperada	3383	34 (1,8)	61 (3,3)	
Edad				0,11
<65 años de edad	1720	7 (0,7)	19 (1,9)	
≥ 65 a < 75 años de edad	1987	24 (2,0)	29 (2,8)	
≥75 años de edad	1891	20 (2,0)	65 (6,0)	
Sexo				0,43
Masculino	3277	26 (1,4)	49 (2,7)	
Femenino	2321	25 (1,9)	64 (4,9)	
Peso				0,02
≤60 kg	881	18 (3,9)	20 (4,6)	
> 60 kg	4715	33 (1,2)	93 (3,5)	
Tabaquismo o AIT Previo				0,18
Si	764	10 (2,5)	33 (8,3)	
No	4834	41 (1,5)	80 (3,0)	
Diabetes Mellitus				0,17
Si	1095	14 (2,4)	22 (3,5)	
No	4503	37 (1,4)	91 (3,7)	
Insuficiencia Cardiaca				0,52
Si	1810	19 (1,8)	35 (3,5)	
No	3788	32 (1,5)	78 (3,7)	
Puntaje $CHADS_2$				0,41
≤1	2142	12 (1,0)	19 (1,6)	
=2	1973	23 (2,0)	43 (4,0)	
≥3	1483	16 (2,1)	51 (6,0)	
Nivel de Insuficiencia Renal				0,31
Grave o Moderada	1084	13 (2,3)	32 (5,6)	
Leve	2149	22 (1,8)	58 (5,0)	
Normal	1878	12 (1,1)	16 (1,5)	
Dosis de Apixaban				0,37
2,5 mg BID o placebo	361	3 (1,6)	12 (6,2)	
5 mg BID o placebo	5237	48 (1,6)	101(3,5)	
Región Geográfica				0,09
Norteamérica	804	5 (0,9)	18 (3,4)	
Latinoamérica	1185	8 (1,3)	31 (5,1)	
Europa	2507	23 (1,6)	46 (3,2)	
Asia/Pacífico	1102	15 (2,9)	18 (3,4)	



B. Hemorragia Mayor

Subgrupo	No. de Pacientes	No de Eventos (% por año) Apixaban	ASA	Valor p para Interacción
Todos los Pacientes	5578	45 (1,41)	29 (0,92)	
No Aptos para Warfarina/AVK				0.97
Demostrada	2207	23 (1,8)	15 (1,2)	
Esperada	3371	22 (1,1)	14 (0,7)	
Edad				>0.99
<65 años de edad	1717	8 (0,8)	5 (0,5)	
≥ 65 a < 75 años de edad	1979	11 (0,9)	6 (0,6)	
≥ 75 años de edad	1882	26 (2,7)	18 (1,7)	
Sexo				0.59
Masculino	3269	27 (1,4)	19 (1,0)	
Femenino	2309	18 (1,4)	10 (0,8)	
Peso				0.55
≤ 60 kg	876	9 (1,9)	4 (0,9)	
> 60 kg	4701	36 (1,3)	25 (0,9)	
Accidente Cerebrovascular o AIT Previo				0.15
Si	763	15 (3,6)	5 (1,2)	
No	4815	30 (1,1)	24 (0,9)	
Diabetes Mellitus				0.93
Si	1092	10 (1,7)	7 (1,1)	
No	4486	35 (1,4)	22 (0,9)	
Insuficiencia Cardiaca				0.13
Si	1803	13 (1,2)	13 (1,3)	
No	3775	32 (1,5)	16 (0,8)	
Puntaje $CHADS_2$				0.39
≤1	2133	7 (0,6)	4 (0,3)	
=2	1967	15 (1,3)	13 (1,2)	
≥3	1478	23 (3,0)	12 (1,4)	
Nivel de Insuficiencia Renal				0.25
Grave o Moderada	1080	20 (3,5)	9 (1,6)	
Leve	2140	12 (1,0)	13 (1,1)	
Normal	1872	8 (0,7)	4 (0,4)	
Dosis de Apixaban				0.34
2,5 mg BID o placebo	360	8 (4,5)	3 (1,6)	
5 mg BID o placebo	5218	37 (1,2)	26 (0,9)	
Región Geográfica				0.54
Norteamérica	800	9 (1,8)	5 (1,0)	
Latinoamérica	1184	9 (1,4)	5 (0,8)	
Europa	2498	20 (1,4)	10 (0,7)	
Asia/Pacífico	1096	7 (1,3)	9 (1,6)	



Pacientes de FANV con SCA y/o sometidos a PCI.

AUGUSTUS, un ensayo abierto, aleatorizado, controlado, inscribió a 4614 pacientes con FANV que tenían SCA y/o se sometieron a PCI. El 56% se sometió a PCI y el 43% desarrolló SCA al momento de la inscripción. Todos los pacientes recibieron terapia con un inhibidor de P2Y12 recetado según el estándar de atención local (90.3% de los pacientes recibieron clopidogrel). Los pacientes fueron aleatorizados hasta 14 días después del SCA y / o PCI para apixaban 5 mg dos veces al día (2.5 mg dos veces al día si se cumplieron dos o más de los criterios de reducción de dosis; 4.2% recibió una dosis más baja) o AVK (objetivo RNI de 2.0 a 3.0) y a ASA (81 mg una vez al día) o placebo. La edad media fue de 69,9 años, la mediana de la puntuación CHA2DS2 VASc fue de 4,0 y la mediana de la puntuación HAS-BLED fue de 2,0.

El objetivo primario de seguridad fue el sangrado ISTH mayor o CRNM. Los desenlaces secundarios de eficacia fueron (a) muerte por todas las causas o re-hospitalización por todas las causas y (b) muerte por todas las causas o eventos isquémicos (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis del stent, revascularización coronaria urgente). Estos resultados fueron analizados por una estrategia de prueba jerárquica.

En la comparación apixaban versus AVK, apixaban demostró una superioridad estadísticamente significativa en el criterio de valoración primario de hemorragia ISTH mayor o CRNM adjudicada en el mes 6 [HR = 0,69; IC del 95%: 0,58 a 0,82; bilateral p <0,0001]. Consulte la Tabla 13 para ver los resultados de seguridad primaria y eficacia secundaria para la comparación apixaban vs AVK.

Table 13: Resultados en el estudio AUGUSTUS - Apixaban vs AVK

	Apixaban	**AVK**	**Relación de riesgos (IC 95%)**	**Valor P de dos extremos**
Hemorragia ISTH mayor o CRNM				
N	2290	2259	0.69 (0.58-0.82)	<0.0001
No. de pacientes con evento (%)	241 (10.5)	332 (14.7)		
Tasa de eventos por 100 pacientes-año	24.7	35.8		
Muerte o re-hospitalización				
N	2306	2308	0.84 (0.75-0.94)	0.003
No. de pacientes con evento (%)	541 (23.5)	632 (27.4)		
Tasa de eventos por 100 pacientes-año	57.2	69.2		
Muerte o evento isquémico				
N	2306	2308	0.92 (0.75-1.13)	0.437*
No. de pacientes con evento (%)	170 (7.4)	182 (7.9)		
Tasa de eventos por 100 pacientes-año	15.9	17.2		

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

** El valor de P no fue significativo*

En la comparación ASA versus placebo, ASA aumentó significativamente el riesgo de hemorragia mayor por ISTH o CRNM cuando se agregó a la anticoagulación (ya sea apixaban o AVK) sobre el inhibidor P2Y12. (HR = 1.88, p bilateral <0.0001). Específicamente, el uso concomitante de ASA aumentó el riesgo de sangrado mayor o

CRNM en sujetos tratados con apixaban de 16.4% por año a 33.1% por año (HR = 2.00) y aumentó el riesgo de sangrado en sujetos tratados con AVK de 26.1% por año a 48.4% por año (HR = 1.80). Consulte las tablas 14 y 15 para ver los resultados de la seguridad primaria y secundaria y los resultados 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**	**Relación de riesgos (IC 95%)**	**Valor P de dos extremos**
Apixaban o AVK				
No. de pacientes con evento (%)	367 (16.2)	204 (9.0)	1.88 (1.58-2.23)	<0.0001
Tasa de eventos por 100 pacientes-año	40.5	21.0		
Apixaban*				
No. de pacientes con evento (%)	157 (13.7)	83 (7.3)	2.0 (1.5-2.6)	-
Tasa de eventos por 100 pacientes-año	33.1	16.4		
AVK*				
No. de pacientes con evento (%)	209(18.6)	121(10.8)	1.8 (1.4-2.3)	-
Tasa de eventos por 100 pacientes-año	48.4	26.1		

Todos los sujetos recibieron un inhibidor P2Y12 y un anticoagulante (apixaban o AVK).

**Análisis de sub grupo*

Tabla 15: Resultados de seguridad en el estudio AUGUSTUS - ASA vs Placebo

	ASA N=2307	**Placebo N=2307**	**Hazard Ratio**	**Two-sided P Value**
Muerte o re-hospitalización				
No. de pacientes con evento (%)	604 (26.2)	569 (24.7)	1.07 (0.96-1.20)	0.222*
Tasa de eventos por 100 pacientes-año	65.7	60.6		
Muerte o incidente isquémico				

No. de pacientes con evento (%) Tasa de eventos por 100 pacientes-año	163 (7.1) 15.3	189 (8.2) 17.7	0.86 (0.70-1.07)	0.174*
Todos los sujetos recibieron un inhibidor P2Y12 y un anticoagulante (apixaban o AVK). **el valor-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 3.1.1)] 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 3.1.1)]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 (0%) en el grupo de apixaban (n=753) 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/0 AVK en el entorno de la cardioversión.

10.3 Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

El programa clínico se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para el tratamiento de TVP y EP (AMPLIFY) y el tratamiento extendido para la profilaxis de recurrencia de la TVP y EP luego de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para TVP y/o EP (AMPLIFY-EXT). Ambos estudios fueron ensayos multinacionales, de grupos paralelos, doble ciegos, aleatorizados en pacientes con TVP proximal sintomática y/o EP sintomática. Todos los criterios de valoración clave de seguridad y eficacia fueron adjudicados por un comité ciego independiente.

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

	AMPLIFY	**AMPLIFY-EXT**

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

	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
Pacientes aleatorizados	5395	2482
Edad media	56,9	56,7
>75 años	14,3%	13,3%
Sexo (masculino)	58,7%	57,4%
Raza		
Blanca/Caucásica	82,7%	85,3%
Negra/Afroamericana	3,8%	3,2%
Asiática	8,4%	4,8%

Tabla 17: Factores de riesgo de TVP/EP para los pacientes de los estudios clínicos

	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
Eventos no provocados	89,8%	91,7%
Episodio anterior de EP o TVP proximal	16,2%	n/a*
Inmovilización	6,4%	2,8%
Cáncer (activo)	2,7%	1,7%
Cáncer (antecedente)	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%
Antecedentes del genotipo protrombótico	2,5%	3,8%

* Se requirió que todos los pacientes de AMPLIFY-EXT hubieran tenido un episodio de EP o TVP proximal para participar del estudio.

Estudio AMPLIFY: Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con apixaban 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días seguido por 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 alcanzar RNI ≥2) y warfarina (rango objetivo de RNI 2,0 a 3,0) por vía oral durante 6 meses. Los pacientes que requerían tromboectomía, inserción de un filtro de la vena cava o la administración de un agente fibrinolítico, y los pacientes con eliminación de creatinina de <25 mL/min, enfermedad hepática importante o hemorragia activa fueron excluidos del estudio. Se permitió que los pacientes participaran del estudio tuvieran o no anticoagulación parenteral previa (hasta 48 horas).

Para los pacientes aleatorizados al grupo de warfarina, la media del porcentaje del tiempo en el rango terapéutico (RNI 2,0 a 3,0) fue de 60,9.

El objetivo principal del estudio fue determinar si apixaban era no inferior al tratamiento de enoxaparina/warfarina para el criterio de valoración combinado de ETV sintomática recurrente adjudicada (TVP no mortal o EP no mortal) o muerte relacionada con ETV durante 6 meses de tratamiento.

En el estudio, se demostró que apixaban es no inferior a la enoxaparina/warfarina para el criterio de valoración combinado de la ETV sintomática recurrente adjudicada (TVP o EP no mortales) o el fallecimiento relacionado con ETV (ver Tabla 18).

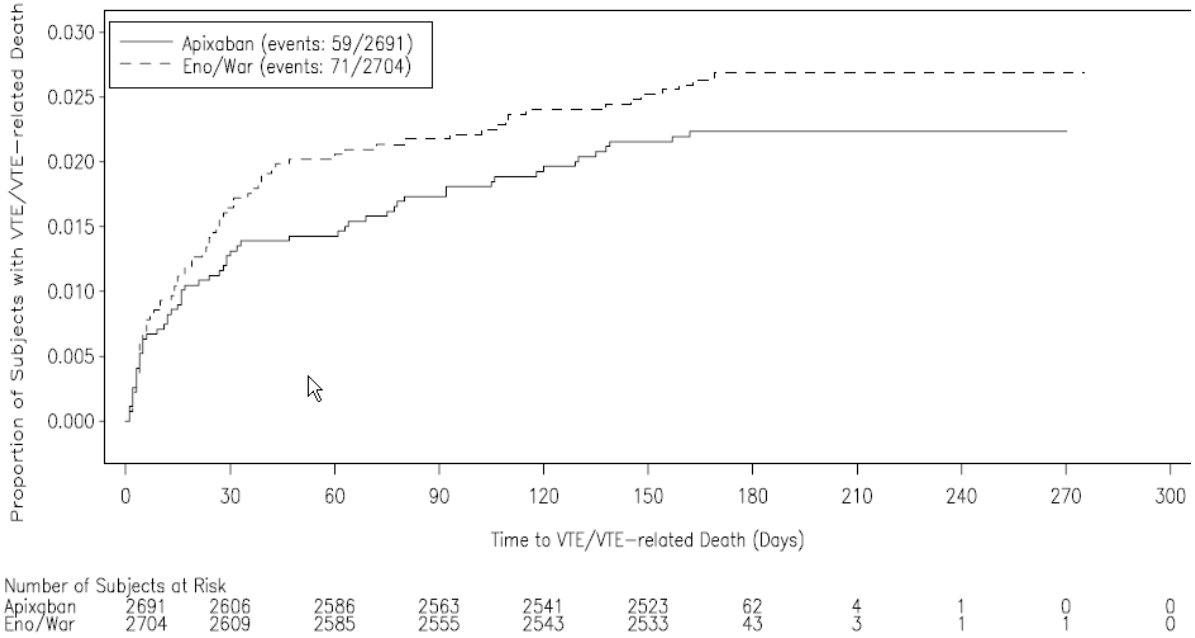
Tabla 18: Resultados de eficacia del estudio AMPLIFY

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

* No inferior comparado con enoxaparina/warfarina (Valor P <0,0001)

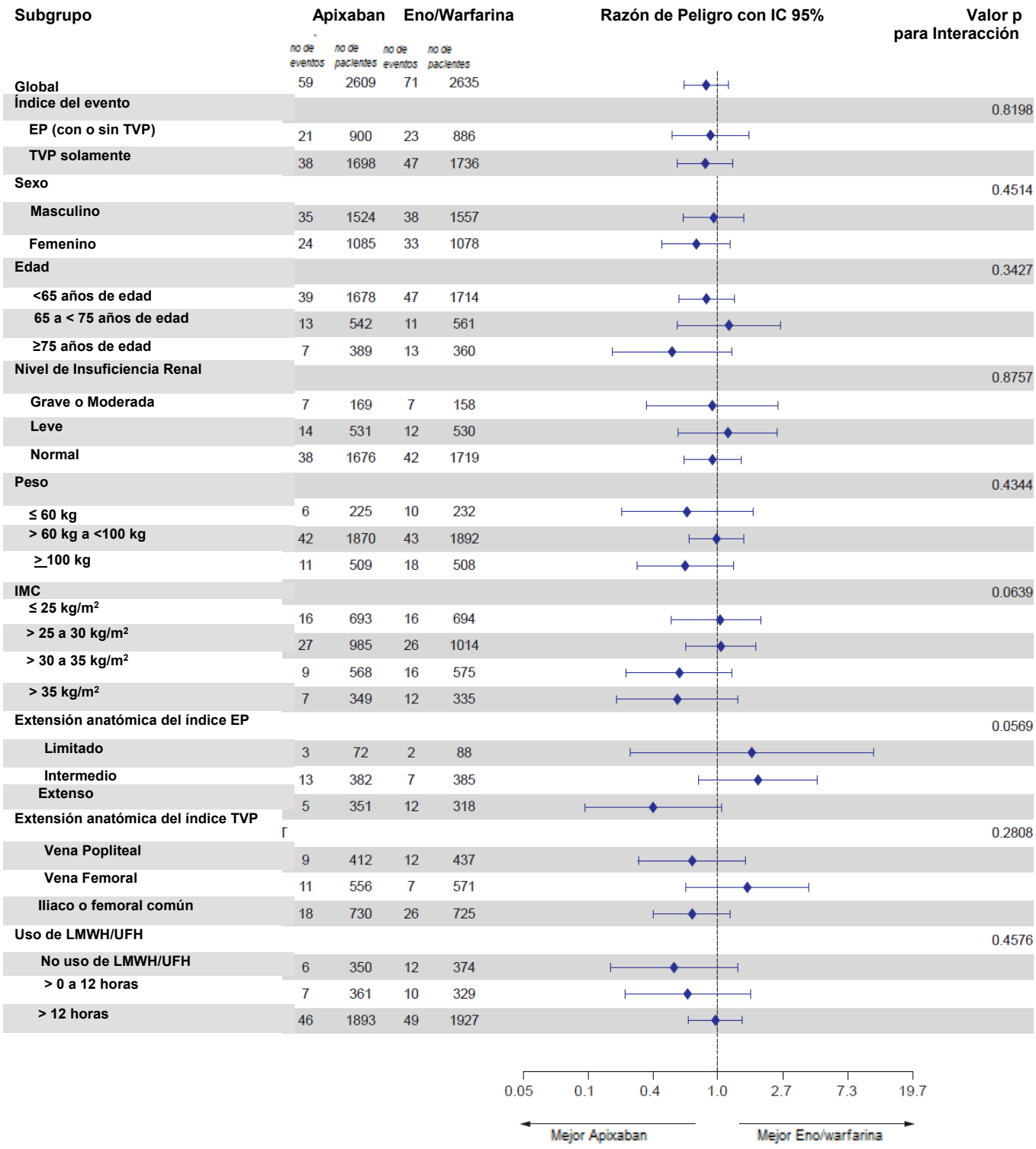
La Figura 5 es un gráfico del tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la ocurrencia del primer evento del criterio de valoración de la eficacia principal en los dos grupos del estudio AMPLIFY.

Figura 5: Estimación de Tiempo Kaplan-Meier hasta la Primera TVP o EP o Muerte Relacionada con ETV en el Estudio AMPLIFY (Población con Intención de Tratar)



La eficacia de apixaban en el tratamiento inicial de ETV fue consistente entre los pacientes que se trataron por una EP [Riesgo relativo 0,9, intervalo de confianza de 95% (0,5; 1,6)] o TVP [Riesgo relativo 0,8, intervalo de confianza de 95% (0,5; 1,3)]. La eficacia entre los subgrupos, incluidos los de edad, sexo, función renal, índice de masa corporal (IMC), extensión de la EP principal, ubicación de los trombos de TVP y el uso de heparina parenteral previa por lo general fue consistente (ver Figura 6).

Figura 6: **Riesgo Relativo de ETV Sintomática Recurrente (TVP no fatal o EP no fatal) o de Muerte Relacionada con ETV por Características Basales**



El criterio de valoración primario de seguridad fue el sangrado mayor. En el estudio, apixaban fue estadísticamente superior a enoxaparina/warfarina para el criterio de

valoración primario de seguridad [Riesgo relativo 0,31, intervalo de confianza 95% (0,17, 0,55), valor P <0,0001] (ver Tabla 19).

Tabla 19: Resultados de Sangrado en el Estudio AMPLIFY

	Apixaban N=2676 n(%)	Enoxaparina/Warfarina N=2689 n(%)	Riesgo Relativo (IC 95%*)	Valor P
Mayor	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)	<0,0001
HNMCR†	103 (3,9)	215 (8,0)	0,48 (0,38; 0,60)	
Mayor + HNMCR	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)	
Todo	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)	

* Intervalo de confianza.

† HNMCR = sangrado no mayor clínicamente relevante.

Los eventos asociados con cada uno de los criterios de valoración se contaron uno por paciente pero los pacientes pueden haber contribuido a múltiples criterios de valoración.

El sangrado mayor adjudicado y el sangrado HNMCR en cualquier lugar anatómico generalmente fueron inferiores en el grupo de apixaban en comparación con el grupo de enoxaparina/warfarina. El sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado ocurrió en 6 (0,2%) pacientes tratados con apixaban y en 17 (0,6%) pacientes tratados con enoxaparina/warfarina.

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

Estudio AMPLIFY-EXT: Los pacientes fueron aleatorizados al 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 el tratamiento anticoagulante inicial de 6 a 12 meses. Aproximadamente un tercio de los pacientes participaron en el estudio AMPLIFY anterior antes de enrolarse en el estudio AMPLIFY-EXT.

El objetivo principal del estudio era determinar si apixaban era superior al placebo para el criterio de valoración combinado de ETV sintomática, recurrente (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte por cualquier causa.

En el estudio, ambas dosis de apixaban fueron estadísticamente superiores al placebo para el criterio de valoración primario de ETV sintomática, recurrente o muerte por cualquier causa (ver Tabla 20).

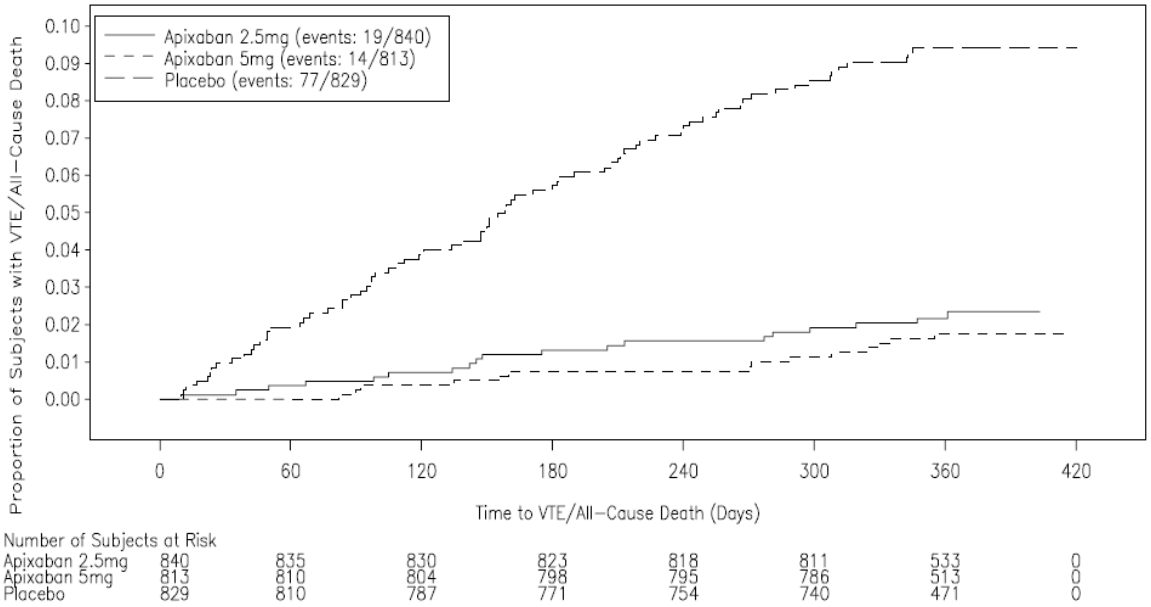
Tabla 20: Resultados de Eficacia del Estudio AMPLIFY-EXT

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Riesgo Relativo (IC 95%) Apix 2,5 mg frente a Placebo	Riesgo Relativo (IC 95%) Apix 5,0 mg frente a Placebo	Valor P
		n (%)				
ETV recurrente o muerte por cualquier causa	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)	0,19 (0,11; 0,33)	<0,0001
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)			
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)			
Muerte por cualquier causa	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)			
ETV recurrente o muerte relacionada con ETV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)	
ETV recurrente o muerte relacionada con CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)	
TVP no mortal†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)	
EP no mortal†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0.27 (0.09; 0,80)	
Muerte relacionada con ETV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0.45 (0,12; 1,71)	
Muerte relacionada con CV	2 (0,2)	3 (0,4)	10 (1,2)	0,20 (0,04; 0,90)	0,31 (0,09; 1,11)	

* Para pacientes con más de un evento que contribuyera al criterio de valoración compuesto, solamente se informó el primer evento (p.ej., si un paciente experimentó TVP y luego EP, solamente se informó la TVP).
† Los pacientes pueden haber experimentado más de un evento y estar representados en ambas clasificaciones.

La Figura 7 es un gráfico del tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la ocurrencia del primer evento del criterio de valoración de la eficacia principal en los tres grupos de tratamiento del estudio AMPLIFY-EXT.

Figura 7: **Estimación de Tiempo Kaplan-Meier hasta la Primera TVP o EP o Muerte por Cualquier Causa en el Estudio AMPLIFY-EXT (Población con Intención de Tratar)**



La eficacia de apixaban para la prevención de recurrencia de ETV se mantuvo en todos los subgrupos, incluidos los de edad, sexo, IMC y función renal.

El criterio de valoración primario de seguridad fue el sangrado mayor durante el período de tratamiento. En el estudio, la incidencia del sangrado mayor fue similar entre los grupos de apixaban y placebo. No hubo una diferencia estadísticamente importante en la incidencia de + HNMCR mayor, menor y todos los sangrados entre los grupos de tratamiento con apixaban 2,5 mg dos veces al día y de placebo. La frecuencia de una HNMCR+ mayor en el grupo de apixaban 5 mg dos veces al día no fue estadísticamente diferente de la del grupo de placebo. La frecuencia de HNMCR, sangrado menor y todo sangrado del grupo de apixaban 5 mg dos veces al día fue estadísticamente diferente al grupo de placebo (ver Tabla 21).

Tabla 21: **Resultados de Hemorragias en el Estudio AMPLIFY-EXT**

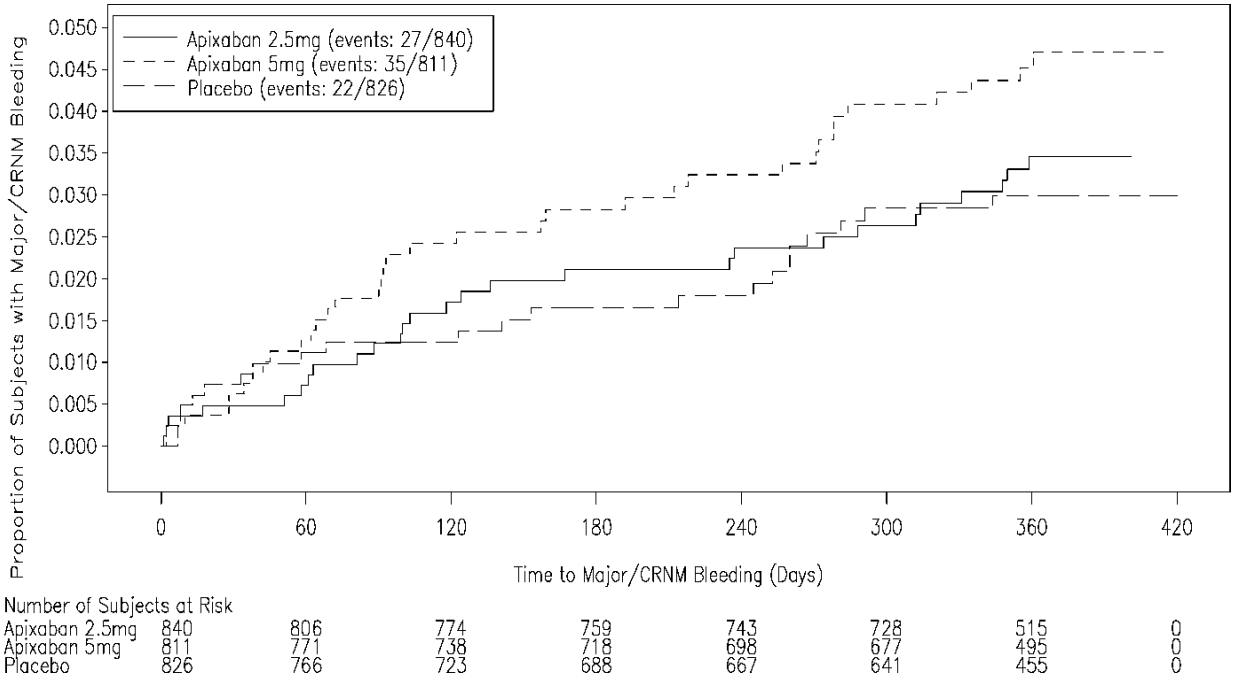
	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Riesgo Relativo (IC 95%*)**	
	2.5 mg (N=840)	**5.0 mg** (N=811) n (%)	(N=826)	**Apix 2.5 mg** frente a Placebo	**Apix 5.0 mg** frente a Placebo
Mayor	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
HNMCR†	25 (3,0)	34 (4,2)	19 (2,3)	1,29 (0.72; 2,33)	1,82 (1,05; 3,18)
HNMCR + mayor	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Menor	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1.26 (0.91; 1.75)	1,70 (1,25; 2,31)
Todas	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1.24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,.26; 2.16)

* Intervalo de confianza.

† HNMCR = hemorragia no mayor clínicamente relevante.
Los eventos asociados con cada criterio de valoración se contaron como uno por paciente pero los pacientes pueden haber participado de eventos en múltiples criterios de valoración.

La Figura 8 es un gráfico del tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la ocurrencia del primer evento de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante en los tres grupos de tratamiento del estudio AMPLIFY-EXT.

Figura 8: Estimación de Kaplan-Meier del Sangrado Mayor/No Mayor Clínicamente Relevante durante el Período de Tratamiento en el Estudio AMPLIFY-EXT



El sangrado gastrointestinal mayor ISTH ocurrió en un 1 (0,1%) paciente tratado con apixaban con la dosis de 5 mg dos veces al día, no hubo ningún paciente con 2,5 mg dos veces al día y 1 (0,1%) paciente tratado con placebo.

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

11. SEGURIDAD PRECLÍNICA

Los datos preclínicos no revelaron peligros especiales para los humanos con base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, fertilidad y desarrollo embriofetal. (Ver sección 5.10). En las crías de las ratas preñadas tratadas con apixaban existieron disminuciones en el apareamiento y la fertilidad. Esos efectos fueron mínimos y observados solamente a exposiciones consideradas suficientemente mayores a la exposición máxima en humanos lo que indica poca relevancia para la utilización clínica.

Rotachrom® es una marca comercial registrada de Diagnostica Stago. Esta marca no está registrada en todos los países.