

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**ELICUIS®**  
Apixabán  
Tableta  
2.5 mg y 5 mg

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

ELICUIS®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Apixabán

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Tabletas

Cada tableta contiene:

Apixabán	2.5 mg	5 mg
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

Prevención del evento vascular cerebral y del embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como enfermedad vascular cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad  $\geq 75$  años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática ( $\geq$  Clase 2 escala NYHA, por sus siglas en inglés Asociación del Corazón de Nueva York- New York Heart Association).

Tratamiento de tromboembolismo venoso profundo (TVP) y embolismo pulmonar (EP) en adultos. Prevención de TVP y EP recurrentes en adultos (ver Precauciones generales para pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

#### Propiedades farmacocinéticas.

##### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de apixabán es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg. Apixabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 3 a 4 horas después de tomar la tableta. La ingesta de alimentos no afecta el ABC (área bajo la curva,) ni la  $C_{m\acute{a}x}$  de apixabán a dosis de 10 mg. Apixabán puede tomarse con o sin alimentos.

Apixabán muestra una farmacocinética lineal con incrementos proporcionales a la dosis cuando se administra a dosis orales de hasta 10 mg. Con dosis de  $\geq 25$  mg, apixabán presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida. Los

parámetros de exposición de apixabán exhiben una variabilidad de baja a moderada que se refleja en una variabilidad intra e intersujeto de ~20% CV y ~30% CV, respectivamente.

Después de la administración oral de 10 mg de apixabán como 2 comprimidos triturados de 5 mg en suspensión en 30 mL de agua, la exposición fue comparable a la exposición después de la administración oral de 2 comprimidos de 5 mg intactos. Después de la administración oral de 10 mg de apixabán como 2 comprimidos triturados de 5 mg mezclados con 30 g de puré de manzana, la  $C_{max}$  y ABC fueron del 21 % y 16% menores respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos de 5 mg intactos. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.

Después de la administración de un comprimido triturado de 5 mg de apixabán en una suspensión de 60 mL de D5W administrada por una sonda nasogástrica, la exposición fue similar a la exposición vista en otros estudios clínicos con sujetos sanos que recibieron una sola dosis oral de un comprimido de 5 mg de apixabán.

Dado el perfil farmacocinético previsible y proporcional a la dosis de apixabán, los resultados de la biodisponibilidad de los estudios realizados son aplicables a dosis menores de apixabán.

#### Distribución

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

#### Biotransformación y depuración

Apixabán tiene múltiples vías de eliminación. De la dosis de apixabán administrada en humanos se recuperó aproximadamente el 25% como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. La excreción renal de apixabán supone aproximadamente el 27% del aclaramiento o depuración total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y no clínicos, respectivamente.

Apixabán tiene una depuración total de alrededor de 3,3 L/h y una vida media de aproximadamente 12 horas.

Las principales rutas de biotransformación son O-demetilación e hidroxilación en la fracción 3-oxopiperidinil. Apixabán es metabolizado principalmente por el CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. Apixabán en forma inalterada es el compuesto más importante relacionado con el fármaco en el plasma humano y no hay presencia de metabolitos activos circulantes. Apixabán es un sustrato de las proteínas transportadoras, la gp-P y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

#### Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no causó ningún impacto sobre la concentración máxima de apixabán. Se observó un aumento de la exposición de apixabán correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de la depuración de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 51-80 mL/min), moderada (depuración de creatinina de 30-50 mL/min), o grave (depuración de creatinina de 15-29 mL/min), las concentraciones plasmáticas de apixabán (ABC) aumentaron el 16, 29 y 44% respectivamente, comparado con personas con depuración de creatinina normal. La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto manifiesto sobre la relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-factor Xa de apixabán.

En pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERET), el ABC de apixabán aumentó en un 36% cuando se administró una dosis única de 5 mg de apixabán inmediatamente después de la hemodiálisis, en comparación con la observada en pacientes con función renal normal. La hemodiálisis que comenzó dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixabán disminuyó el ABC de apixabán en un 14% en los sujetos con ERET, lo que corresponde a una depuración con diálisis de apixabán de 18 mL/min. Por lo tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea un medio efectivo para el manejo de la sobredosis de apixabán.

#### Insuficiencia hepática

En un ensayo comparando 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, con una puntuación de Child Pugh A de 5 (n= 6) y de 6 (n= 2) y 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada, con una puntuación de Child Pugh B de 7 (n= 6) y de 8 (n= 2), con 16 individuos control sanos, ni la farmacocinética ni la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de apixabán se vieron alteradas en los sujetos con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-factor Xa e INR fueron comparables entre los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos.

#### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (más de 65 años) presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del ABC que fueron aproximadamente un 32% superiores y sin diferencia en C<sub>máx</sub>.

#### Sexo

La exposición a apixabán fue aproximadamente un 18% más alta en mujeres que en hombres.

#### Origen étnico y raza

Los resultados de los ensayos de Fase I no mostraron diferencias perceptibles en la farmacocinética de apixabán entre individuos Blancos/Caucásicos, Asiáticos y Negros/Afroamericanos. Los hallazgos de un análisis farmacocinético de población en pacientes que recibieron apixabán fueron generalmente coherentes con los resultados de los ensayos de Fase I.

#### Peso corporal

Comparado con la exposición a apixabán en individuos con peso corporal de 65 a 85 kg, el peso corporal >120 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más baja y el peso corporal <50 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más alta.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) entre la concentración plasmática de apixabán y diversas variables PD (actividad anti-factor Xa, INR, tiempo de protrombina, TTPa) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 0,5 a 50 mg). La mejor forma de describir la relación entre la concentración de apixabán y la actividad anti-factor Xa es a través de un modelo lineal. La relación PK/PD observada en pacientes que recibieron apixabán fue coherente con la relación establecida en individuos sanos.

### **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF02

#### Mecanismo de acción

Apixabán es un potente inhibidor oral, reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No requiere de antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixabán inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, así como la actividad de la protrombinasa. Apixabán no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria, pero inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, apixabán previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Los ensayos preclínicos de apixabán en modelos de animales demostraron la eficacia antitrombótica en la prevención de tromboembolismo arterial y venosa a dosis que conservaron la hemostasis.

#### Efectos farmacodinámicos

Los efectos farmacodinámicos de apixabán reflejan el mecanismo de acción (inhibición del factor Xa). Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixabán prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y tiempo de tromboplastina

parcial activada (TTPa). Los cambios observados en estas pruebas de coagulación con el uso de la dosis terapéutica esperada son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. No se recomiendan para evaluar los efectos farmacodinámicos de apixabán. En la generación de trombina, apixabán redujo el potencial endógeno de la trombina, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.

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

La Tabla 1 a continuación muestra la exposición y actividad anti-factor Xa en estado estacionario.

En pacientes tratados con apixabán para la prevención del TEV después de cirugía electivade reemplazo de cadera o rodilla, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,6 veces en la actividad anti-factor Xa máxima a mínima. En pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman apixabán para la prevención de eventos vasculares cerebrales y de la embolia sistémica, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,7 veces en la actividad anti-factor Xa máxima a mínima. En pacientes que toman apixabán para el tratamiento de la TVP y EP o prevención de las recurrencias TVP y EP, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 2,2 veces en los niveles máximos y mínimos.

<b>Tabla 1: Exposición y Actividad anti-factor Xa en estado estacionario</b>				
	Apix. C <sub>máx</sub> (ng/mL)	Apix. C <sub>mín</sub> (ng/mL)	Apix. actividad máx. anti-Xa (UI/mL)	Apix. actividad mín. Anti-Xa Min (UI/mL)
Mediana [Percentil 5/ 95]				
<b>Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera</b>				
2,5 mg dos veces al día	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1.3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<b>Prevención de eventos vasculares cerebrales y de la embolia sistémica: FANV</b>				
2,5 mg dos veces al día*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dos veces al día	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<b>Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de la TVP y EP recurrente (TEVt)</b>				
2,5 mg dos veces al día	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dos veces al día	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dos veces al día	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\*Dosis de población ajustada basada en al menos 2 o 3 criterios de reducción de dosis en el estudio ARISTOTLE.

Aunque el tratamiento con apixabán no requiere un monitoreo rutinario de la exposición, un ensayo cuantitativo calibrado de anti-factor Xa puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixabán puede ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención del TEV (TEVp) en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

El programa clínico con apixabán fue diseñado para demostrar la eficacia y seguridad en la prevención de los eventos del TEV en un amplio rango de pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera. Un total de 8464 pacientes fueron aleatorizados en dos estudios, pivote multinacionales, doble ciego que compararon 2,5 mg de apixabán administrado oralmente dos veces al día (4236 pacientes) o 40 mg de enoxaparina una vez al día (4228 pacientes). En este total se incluyeron 1262 pacientes (618 en el grupo de apixabán) mayores de 75 años, 1004 pacientes (499 en el grupo de apixabán) de peso corporal bajo ( $\leq 60$  kg), 1495 pacientes (743 en el grupo de apixabán) con el IMC  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup>, y 415 pacientes (203 en el grupo de apixabán) con insuficiencia renal moderada.

El estudio ADVANCE-3 incluyó a 5.407 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera y el estudio ADVANCE-2 incluyó a 3.057 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla. Los sujetos recibieron bien 2,5 mg de apixabán dos veces al día por vía oral (po bid) o bien 40 mg de enoxaparina administrada una vez al día por vía subcutánea (sc od). La dosis inicial de apixabán se administró entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica mientras que la administración de enoxaparina se inició de 9 a 15 horas antes de la intervención. Tanto apixabán como enoxaparina fueron administrados durante un periodo de 32 a 38 días en el estudio de ADVANCE-3 y durante un periodo de 10 a 14 días en el estudio ADVANCE-2.

Basándose en el historial médico de los pacientes en la población estudiada del ADVANCE-3 y del ADVANCE-2 (8464 pacientes), el 46% tenía hipertensión, el 10% tenía hiperlipidemia, el 9% tenía diabetes y el 8% tenía enfermedad arterial coronaria.

Apixabán demostró una disminución estadísticamente superior en la variable primaria, compuesta por eventos de TEV totales/muertes por cualquier causa, y en la variable TEV Mayor, compuesta por tromboembolismo venosa profunda (TVP) proximal, embolismo pulmonar (EP) no mortal y muerte relacionada con TEV, comparado con enoxaparina tanto en la cirugía electiva de reemplazo de cadera como en la cirugía electiva de reemplazo de rodilla (ver Tabla 2).

**Tabla 2: Resultados de eficacia de los estudios pivotaes de Fase III**

Estudio	ADVANCE-3 (cadera)			ADVANCE-2 (rodilla)		
	Apixabán 2,5 mg po dos veces al día 35±3 d	Enoxapari na 40 mg sc una vez al día 35±3 d	valor-p	Apixabán 2,5 mg po dos veces al día 12±2 d	Enoxapari na 40 mg sc una vez al día 12±2 d	valor-p
Número de eventos de TEV totales/muerte por cualquier causa						
Número de eventos/sujetos	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	<0,000 1	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,000 1
Tasa de eventos				0,62 (0,51; 0,74)		
Riesgo Relativo IC del 95%	0,36 (0,22; 0,54)					
TEV mayor						
Número de	10/2199	25/2.195	0,0107	13/1.195	26/1.199	0,0373

eventos/sujetos Índice de acontecimientos	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Riesgo Relativo IC del 95%	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26;; 0,97)		

Las variables de seguridad de sangrado mayor, compuesta por sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR, por sus siglas en inglés, non major clinically relevant), y de todos los sangrados mostraron tasas similares para los pacientes tratados con 2,5 mg de apixabán en comparación con pacientes tratados con 40 mg de enoxaparina (ver Tabla 3). Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado en el sitio quirúrgico.

**Tabla 3: Resultados de sangrado de los estudios fundamentales de fase III \***

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixabán 2,5 mg po dos veces al día 35±3 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 35±3 d	Apixabán 2,5 mg po dos veces al día 12±2 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 12±2 d
Todos tratados	n= 2.673	n= 2.659	n= 1.501	n= 1.508
<b>Periodo de Tratamiento<sup>1</sup></b>				
Mayor	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,06%)	14 (0,9%)
Fatal	0	0	0	0
Mayor + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Todos	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<b>Periodo de tratamiento posterior a la cirugía<sup>2</sup></b>				
Mayor	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatal	0	0	0	0
Mayor + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Todos	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

\* Todos los criterios de sangrado incluyen sangrado en el sitio quirúrgico.

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

<sup>2</sup> Incluye los eventos que ocurrieron después de la primera dosis de apixabán (después de la cirugía)

La incidencia global de reacciones adversas de sangrado, anemia y anormalidades de transaminasas (por ejemplo: niveles de alanina aminotransferasa) fue numéricamente más baja en pacientes tratados con apixabán que en pacientes tratados con enoxaparina, en los ensayos fase II y fase III de cirugía electiva de reemplazo de cadera y rodilla.

En el ensayo de cirugía de reemplazo de rodilla durante el periodo de tratamiento previsto, se diagnosticaron 4 casos de embolismo pulmonar (EP) en el brazo de apixabán frente a ningún caso en el brazo de enoxaparina. No se ha encontrado explicación para este mayor número de EP.

Prevención de eventos vasculares cerebrales y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV)

En el programa clínico se aleatorizaron un total de 23.799 pacientes (ARISTOTLE: apixabán frente a warfarina, AVERROES: apixabán frente a AAS) incluyendo 11.927 aleatorizados a apixabán. El programa fue diseñado para demostrar la eficacia y seguridad de apixabán para la prevención de eventos vasculares cerebrales y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores adicionales de riesgo, tales como:

- evento vascular cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT) previos
- edad ≥75 años

- hipertensión
- diabetes mellitus
- insuficiencia cardíaca sintomática  $\geq$  Clase 2 según la Asociación del corazón de Nueva York (Nueva York Heart Association NYHA).

**ESTUDIO ARISTOTLE**

En el estudio ARISTOTLE se aleatorizaron un total de 18201 pacientes a un tratamiento doble-ciego con 5 mg de apixabán dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados [4,7%], ver sección Dosis y vía de administración) o warfarina (rango objetivo de INR 2,0-3,0), los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 20 meses.

La edad media fue de 69,1 años, el índice CHADS<sub>2</sub> medio fue 2,1 y el 18,9% de los pacientes habían sufrido previamente un evento vascular cerebral o ataque isquémico transitorio.

En el estudio, apixabán consiguió superioridad estadísticamente significativa en la variable primaria de prevención del evento vascular cerebral (hemorrágico o isquémico) y de la embolia sistémica (ver Tabla 4) en comparación con warfarina.

**Tabla 4: Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE**

	<b>Apixabán n N= 9.120 n (%/año)</b>	<b>Warfarina N= 9.081 n (%/año)</b>	<b>Proporción de riesgo (IC 95%)</b>	<b>Valor- p</b>
Evento vascular cerebral o embolia sistémica	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Evento vascular cerebral				
Isquémico o no especificado	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorrágico	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolia sistémica	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Para pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR, por sus siglas en inglés, time in therapeutic range) (INR 2-3) fue de un 66%.

Apixabán demostró una reducción del evento vascular cerebral y embolia sistémica en comparación con warfarina a lo largo de los diferentes niveles de TTR; en el cuartil superior de TTR de acuerdo al centro, la proporción de riesgo de apixabán frente a warfarina fue 0,73 (95% IC; 0,38; 1,40).

Las variables secundarias principales de sangrado mayor y muerte por cualquier causa fueron probadas en una estrategia jerárquica preespecificada para controlar el error tipo 1 global del estudio. También se consiguió una superioridad estadísticamente significativa en las variables secundarias principales, tanto de sangrado mayor como de muerte por cualquier causa (ver Tabla 5). Los beneficios observados para apixabán, en comparación con warfarina disminuyen, cuanto mejor es el control del monitoreo del INR, en lo relativo a muerte por todas las causas.

**Tabla 5: Variables secundarias en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE**

	<b>Apixabán N= 9.088 n (%/año)</b>	<b>Warfarina N= 9.052 n (%/año)</b>	<b>Proporción de riesgo (IC 95%)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Resultados de Sangrado</b>				

Mayor*	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60; 0.80)	<0.0001
Fatal	10 (0.06)	37 (0.24)		
Intracraneal	52 (0.33)	122 (0.80)		
Mayor + NMCR	613 (4.07)	877 (6.01)	0.68 (0.61; 0.75)	<0.0001
Todos	2356 (18.1)	3060 (25.8)	0.71 (0.68; 0.75)	<0.0001
Otras variables				
Muerte por todas las causas	603 (3.52)	669 (3.94)	0.89 (0.80; 1.00)	0.0465
Infarto de miocardio	90 (0.53)	102 (0.61)	0.88 (0.66; 1.17)	

\*Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Tromboembolismo y Hemostasis (ISTH).

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

Los resultados de eficacia para los subgrupos preespecificados, incluyendo el índice CHADS<sub>2</sub>, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, eventos vasculares cerebrales o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados de eficacia primaria para la población global estudiada en el ensayo.

La incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISHT (incluyendo sangrado gastrointestinal superior, inferior y rectal) fue 0,76%/año con apixabán y 0,86%/año con warfarina.

Los resultados de sangrado mayor para los grupos preespecificados, incluyendo el índice CHADS<sub>2</sub>, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, eventos vasculares cerebrales o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados para la población global estudiada en el ensayo.

### ESTUDIO AVERROES

En el estudio AVERROES un total de 5.598 pacientes considerados por los investigadores como intolerantes a los antagonistas de vitamina K (AVK), fueron aleatorizados al tratamiento con 5 mg de apixabán dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados [6,4%], ver sección Dosis y vía de administración) o a ASA. El ASA fue administrado en una dosis diaria de 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%), o 324 mg (6,6%) a criterio del investigador. Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 14 meses. La edad media fue de 69,9 años, el índice CHADS<sub>2</sub> medio fue 2,0 y el 13,6% de los pacientes habían sufrido previamente un evento vascular cerebral o ataque isquémico transitorio.

En el estudio AVERROES las razones más comunes de intolerancia a la terapia con AVK incluían incapacidad/imposibilidad para conseguir valores INR dentro del intervalo requerido (42,6%), pacientes que rechazaron el tratamiento con AVK (37,4%), índice CHADS<sub>2</sub>= 1 junto a la recomendación del médico para no usar AVK (21,3%), pacientes en los que no se podía asegurar la adherencia a las instrucciones del tratamiento con medicamento AVK (15,0%), y dificultad real o potencial para contactar al paciente en caso de un cambio urgente de la dosis (11,7%).

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

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



En el estudio, apixabán consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable de eficacia primaria de prevención de enfermedad vascular cerebral (hemorrágico, isquémico o no especificado) y de la embolia sistémica (ver Tabla 6) en comparación con ASA.

**Tabla 6: Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio AVERROES**

	<b>Apixabán N= 2.807 n (%/año)</b>	<b>ASA N= 2.791 n (%/año)</b>	<b>Proporción de riesgo (IC 95%)</b>	<b>Valor-p</b>
Eventos vasculares cerebrales o embolia sistémica*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Eventos vasculares cerebrales				
Isquémico o no especificado	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorrágico	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Embolismo sistémico	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Eventos vasculares cerebrales, embolia sistémica, IM, o muerte vascular *†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarto de miocardio	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Muerte vascular	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Muerte por todas las causas†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

\* Evaluados siguiendo una estrategia de ensayo secuencial para controlar el error tipo 1 global en el ensayo

† Variable secundaria

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor entre apixabán y ASA (ver Tabla 7).

**Tabla 7: Eventos de sangrado en pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio AVERROES**

	<b>Apixabán N= 2.798 n(%/año)</b>	<b>ASA N= 2.780 n (%/año)</b>	<b>Proporción de riesgo (IC 95%)</b>	<b>Valor- p</b>
Mayor*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatal, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraneal, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Mayor + NMCR†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Todos	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

\*Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Tromboembolismo y Hemostasis (ISTH).

†No mayor clínicamente relevante

*Pacientes sometidos a cardioversión*

El estudio EMANATE, abierto, multicéntrico, aleatorizó a 1500 pacientes sin tratamiento anticoagulante previo o en tratamiento de menos de 48 horas, con FANV programada para cardioversión. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a apixabán o a heparina y/o AVK, para la prevención de acontecimientos cardiovasculares. Se realizó cardioversión eléctrica o farmacológica después de 5 dosis de 5 mg dos veces al día de apixabán (o 2.5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados (ver sección Dosis y vía de administración) o al menos 2 horas después de una dosis de carga de 10 mg (o una dosis de carga de 5mg en pacientes seleccionados (ver sección Dosis y vía de administración) si se requería cardioversión. En el grupo de apixabán, 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 produjeron ictus (0%) en el grupo de apixabán (n=753) y se produjeron 6 (0.80%) ictus en el grupo de heparina y/o AVK (n=747; RR 0,00, 95% IC 0,00; 0,64). Se notificó muerte por cualquier causa en 2 pacientes (0.27%) en el grupo de apixabán y 1 paciente (0.13%) en el grupo de heparina y/o AVK. No se notificaron acontecimientos de embolia sistémica.

Se produjeron acontecimientos de sangrado mayor y NMCR en 3 (0.41%) y 11 (1.50%) pacientes respectivamente, en el grupo de apixabán, en comparación con 6 (0.83%) y 13 (1.80%) pacientes en el grupo de heparina y/o AVK.

Este estudio exploratorio demostró una eficacia y seguridad comparables entre el grupo tratado con apixabán y el grupo tratado con heparina y/o AVK en procedimientos de cardioversión.

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

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

#### ESTUDIO AMPLIFY

En el estudio AMPLIFY, un total de 5.395 pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento con 10 mg de apixabán dos veces al día en forma oral durante 7 días, seguido de 5 mg de apixabán dos veces al día por vía oral durante 6 meses o 1 mg/kg de enoxaparina dos veces al día por vía subcutánea durante al menos 5 días (hasta un INR  $\geq 2$ ) y warfarina (objetivo del INR en un rango 2,0-3,0) por vía oral durante 6 meses.

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

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

En el estudio, apixabán demostró ser no inferior a enoxaparina/warfarina en la variable primaria compuesta por TEV sintomático recurrente adjudicada (TVP no fatal o EP no fatal) o muertes relacionadas con TEV (ver Tabla 8).

**Tabla 8. Resultados de Eficacia del Estudio AMPLIFY**

	Apixabán N= 2.609 n(%)	Enoxaparina/Warfarina N= 2.635 n(%)	Riesgo relativo (IC 95%)

TEV o muerte relacionada con TEV*	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18*)
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Muerte relacionada con TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV o muertes por cualquier causa	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
TEV o muerte relacionada con CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
TEV, muerte relacionada con TEV, o sangrado mayor	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

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

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

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

**Tabla 9: Resultados de sangrado en el estudio AMPLIFY**

	Apixabán N= 2.676 n (%)	Enoxaparina/ Warfarina N= 2.689 n(%)	Riesgo relativo (IC 95%)
Mayor	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Mayor + NMCR	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Menor	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Todos	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

El sangrado mayor y el sangrado NMCR adjudicado en cualquier lugar del cuerpo fueron por lo general inferiores en el grupo de apixabán cuando se compara con el grupo de enoxaparina/warfarina. Se produjo sangrado gastrointestinal mayor según la definición de la ISTH (sociedad internacional de tromboembolismo y hemostasia) según sus siglas en inglés, adjudicado en 6 (0,2%) pacientes tratados con apixabán y en 17 (0,6%) de los pacientes tratados con enoxaparina/warfarina.

**ESTUDIO AMPLIFY-EXT**

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

La edad media era de 56,7 años, 91,7% de los pacientes aleatorizados tuvieron eventos de TEV no provocados.

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

**Tabla 10: Resultados de eficacia en el estudio AMPLIFY-EXT**

	Apixabán	Apixabán	Placebo	Riesgo relativo (IC 95%)	
	2,5 mg (N= 840)	5,0 mg (N= 813)	(N=829)	Apixa 2,5 mg vs. Placebo	Apixa 5,0 mg vs Placebo

		n (%)			
TEV 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)¥
TVP *	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Muerte por cualquier causa	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
TEV recurrente o muerte relacionada con TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
TEV recurrente o muerte 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 TEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ valor p <0,0001

\* Para pacientes con más de un evento contribuyente al criterio de valoración compuesto, solo se reportó el primer evento (por ej., si un sujeto experimentó tanto una TVP como luego una EP, solo se reportó la TVP)

† Los sujetos individuales pueden experimentar más de un evento y estar representados en ambas clasificaciones.

La eficacia del apixabán para la prevención de una recurrencia de TEV se mantuvo en los subgrupos, incluyendo la edad, sexo, IMC y función renal.

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

**Tabla 11: Resultados de sangrado en el estudio AMPLIFY-EXT**

	Apixabán	Apixabán	Placebo (N= 829)	Riesgo relativo (IC 95%)	
	2,5 mg (N= 840)	5,0 mg (N= 813)		Apixa 2,5 mg vs. Placebo	Apixa 5,0 mg vs Placebo
	n (%)				
Mayor	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Mayor NMCR +	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Menor	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Todos	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

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

## 6. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes
- Sangrado activo, clínicamente significativo.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia)
- Lesión o patología con un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; reciente hemorragia intracraneal; sospecha o conocimiento de várices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, dabigatrán, etc.), excepto en circunstancias de cambio de tratamiento (ver sección Dosis y vía de administración), cuando las HNF se administren a las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter central venoso o arterial o cuando las HNF se administren durante ablación por catéter para fibrilación auricular. (Ver secciones Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género).

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

### Riesgo de hemorragia

Como en el caso de otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman ELICUIS® y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de ELICUIS® en el caso de una hemorragia severa (Ver sección Reacciones secundarias y adversas y Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental).

Aunque el tratamiento con apixabán no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixabán, un ensayo cuantitativo de anti-factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixabán permita ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

### Interrupción temporal

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo ELICUIS®, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos coloca a los pacientes en un mayor riesgo de tromboembolismo. Deben evitarse períodos sin tratamiento y si la anticoagulación con ELICUIS® debe ser suspendida temporalmente por cualquier razón, reiniciar la terapia tan pronto como sea posible.

### Pacientes con cáncer activo

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

### Pacientes con Insuficiencia Renal

Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixabán aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 15-29 mL/min) lo que puede llevar a un mayor riesgo de sangrado.

- Para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla
- Para el tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP, apixabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 15-29 mL/min) (ver sección Dosis y vía de administración y Farmacocinética y farmacodinamia).

- Para la prevención de eventos vasculares cerebrales y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV); los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 15-29 mL/min) y pacientes con creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromol/L) asociada a edad  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$  kg, deben recibir la dosis menor de apixabán de 2,5 mg administrados dos veces al día. (Ver sección Dosis y vía de administración).

No existe experiencia clínica en pacientes con depuración de creatinina  $< 15$  mL/min o en pacientes sometidos a diálisis, por lo tanto apixabán no está recomendado (ver sección Dosis y vía de administración, Farmacocinética y farmacodinamia).

#### Pacientes de edad avanzada

El aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Además, la coadministración de ELICUIS® con ASA debe realizarse con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado.

#### Peso corporal

El bajo peso corporal ( $< 60$  kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

#### Pacientes con Insuficiencia hepática

ELICUIS® está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección Contraindicaciones).

No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B) (ver secciones Dosis y vía de administración y sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

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

#### Interacción con los inhibidores del Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la glicoproteína P (gp-P)

No se recomienda el uso de ELICUIS® en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la gp-P, tales como antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición de apixabán (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género) o aumentarla aún más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixabán (por ejemplo insuficiencia renal grave).

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

La administración concomitante de ELICUIS® con inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o Hierba de San Juan) puede causar una reducción de  $\sim 50\%$  en la exposición de apixabán. En un estudio clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixabán junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P, en comparación a cuando se administraba solamente apixabán.

En los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 y de la gp-P, se aplican las siguientes recomendaciones (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género ).

- Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla.
- Para la prevención de eventos vasculares cerebrales y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de EP, apixabán se debe usar con precaución;.
- No se debe utilizar apixabán para el tratamiento de TVP y EP dado que la eficacia puede estar comprometida.

#### Interacción con otros medicamentos que afectan la hemostasia

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver sección Contraindicaciones).

El uso concomitante de ELICUIS® con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género ).

Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico

Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante de ELICUIS® con otros inhibidores de la agregación plaquetaria (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género ).

En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que requieran monoterapia o terapia dual con fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una evaluación cuidadosa de los beneficios potenciales frente a los riesgos potenciales antes de combinar esta terapia con ELICUIS®.

En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de ASA incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixabán, de un 1,8% al año a un 3,4% al año e incrementó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año. En este ensayo clínico, hubo un uso limitado (2,1%) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios.

En un ensayo clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente, caracterizado por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, que recibieron ASA solo o la combinación de ASA con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) para apixabán (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

#### Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del evento vascular cerebral isquémico agudo

Hay experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del evento vascular cerebral isquémico agudo en pacientes a los que se administró apixabán.

#### Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas

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

#### Pacientes con síndrome antifosfolípido

Los anticoagulantes orales de acción directa (DOAC, por sus siglas en inglés), incluido el apixabán, no se recomiendan para pacientes con antecedentes de tromboembolismo a los que se les diagnostica el síndrome antifosfolípido. En particular, para los pacientes que

son triple positivos (para los anticoagulantes del lupus, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con DOAC podría asociarse con mayores tasas de eventos trombóticos recurrentes en comparación con la terapia con antagonistas de la vitamina K.

#### Cirugía y procedimientos invasivos

ELICUIS® debe interrumpirse al menos 48 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo de sangrado moderado o elevado. Esto incluye intervenciones para las cuales no se puede excluir la probabilidad de un sangrado de importancia clínica o para las cuales el riesgo de sangrado es inaceptable.

ELICUIS® debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo de sangrado bajo. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera algún sangrado mínimo, no crítico en su ubicación o de fácil control.

Si la cirugía o los procedimientos invasivos no pueden demorarse, se debe tener la debida precaución, tomando en cuenta un aumento del riesgo de sangrado. Este riesgo de sangrado debe sopesarse frente a la urgencia de la intervención.

El apixabán debe reiniciarse luego del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica tan pronto como sea posible siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una adecuada hemostasia (para cardioversión ver sección Dosis y vía de administración).

Para los pacientes que se someten a ablación por catéter para la fibrilación auricular. No es necesario interrumpir el tratamiento con Elicuis (ver secciones Contraindicaciones, Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género).

#### Anestesia medular/epidural o punción lumbar

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con agentes antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal que puede causar parálisis permanente o a largo plazo. El riesgo de estos eventos puede verse aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de ELICUIS®. El riesgo también se puede incrementar por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser vigilados, buscando la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, parestesias o debilidad de miembros pélvicos, alteraciones intestinales o vesicales).

Si se observa compromiso neurológico, es necesario el diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con anticoagulantes o que van a recibir medicamentos anticoagulantes como tromboprolifaxis.

No hay experiencia clínica sobre el uso de apixabán con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de ser necesarios y con base en las características farmacocinéticas de apixabán, debería transcurrir un intervalo de 20-30 horas (es decir 2 veces la semivida de eliminación) entre la última dosis de apixabán y el retiro del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes del retiro del catéter. La siguiente dosis de apixabán debe administrarse al menos 5 horas después del retiro del catéter. Como con todos los nuevos anticoagulantes, se dispone de limitada experiencia en bloqueo neuroaxial y por tanto se recomienda extremar precauciones cuando se utilice apixabán en presencia de bloqueo neuroaxial.

#### Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombolisis o embolectomía pulmonar



No se recomienda ELICUIS® como una alternativa a la heparina no fraccionada en los pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan recibir trombolisis o embolectomía pulmonar, dado que no se estableció la seguridad y eficacia de apixabán en estas situaciones clínicas.

#### Cirugía de fractura de cadera

No se ha estudiado apixabán en ensayos clínicos con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda apixabán en estos pacientes.

#### Población pediátrica

La eficacia y seguridad de ELICUIS® en niños y adolescentes menores a 18 años no se ha establecido. Los datos no están disponibles.

#### Información acerca de los excipientes

ELICUIS® 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.

#### **Efectos en la capacidad para manejar y utilizar máquinas**

ELICUIS® no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**Este medicamento debe ser administrado bajo estricta supervisión médica.**

## **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

#### Embarazo

No existen datos sobre la utilización de apixabán en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva. No se recomienda apixabán durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixabán se excreta en la leche. En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno ( $C_{\text{máx}}$  alrededor de 8, ABC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos y lactantes.

Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixabán.

## **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

#### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de apixabán se ha investigado en 7 ensayos clínicos de Fase III que incluyen 21000 pacientes: más de 5.000 pacientes en estudios de prevención del TEV, más de 11000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de TEV, con una exposición total media de 20 días, 1,7 años y 221 días respectivamente (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Las reacciones adversas comunes fueron hemorragia, contusión, epistaxis y hematomas (ver tabla 12 para el perfil de reacciones adversas y las frecuencias por indicación).

En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de apixabán dos veces al día presentaron reacciones adversas. La incidencia global de las reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixabán fue de 10% en los estudios de apixabán frente a enoxaparina.

En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixabán fue del 24,3% en el estudio de apixabán frente a warfarina y de un 9,6% en el estudio de apixabán frente a ácido acetilsalicílico. En el estudio de apixabán frente a warfarina, la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor según la ISTH (incluyendo sangrado del tracto GI superior, del tracto GI inferior, y sangrado rectal) fue de 0,76%/año con apixabán. La incidencia de sangrado intraocular mayor según la ISTH fue de 0,18%/año con apixabán.

En los estudios del tratamiento del TEV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixabán fue de 15,6% en el estudio de apixabán frente a enoxaparina/warfarina y 13.3% en el estudio de apixabán frente a placebo (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 12 se presentan las reacciones adversas según la clasificación de sistemas y órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) tanto para la prevención del TEV como para la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente.

Tabla 12

<b>Clasificación de sistemas y órganos</b>	<b>Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)</b>	<b>Prevención de eventos vasculares cerebrales y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)</b>	<b>Tratamiento de TVP y de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVt)</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Hipersensibilidad, edema alérgico y anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Hemorragia cerebral <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>			
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hemorragia, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes

<b>Clasificación de sistemas y órganos</b>	<b>Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)</b>	<b>Prevención de eventos vasculares cerebrales y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)</b>	<b>Tratamiento de TVP y de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVt)</b>
Hemorragia del tracto respiratorio	Frecuencia no conocida	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Náusea	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia de boca	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Frecuencia no conocida	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Gamma glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Poco frecuente	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Sangrado en el sitio quirúrgico	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Exploraciones complementarias</i>			
Sangre oculta en heces positiva	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso)	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes

Clasificación de sistemas y órganos	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)	Prevención de eventos vasculares cerebrales y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de TVP y de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVt)
sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada del catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión (incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia quirúrgica			
Hemorragia traumática	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes

\*No hubo apariciones de prurito generalizado en CV185057 (prevención a largo plazo del TEV)

† El término "Hemorragia cerebral" engloba todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (por ejemplo, infarto hemorrágico o hemorragia del putamen, hemorragia cerebral, o hemorragias intraventriculares o subdurales).

El uso de ELICUIS® puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, lo que puede producir anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia (ver sección Precauciones generales y sección Farmacocinética y farmacodinamia).

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

### Inhibidores de CYP3A4 y gp-P

La administración concomitante de apixabán con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la gp-P, aumentó 2 veces el ABC media de apixabán y un aumentó 1,6 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  media de apixabán.

No se recomienda el uso de ELICUIS® en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la gp-P como los antimicóticos azólicos (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) e inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, ritonavir) (ver sección Precauciones Generales).

Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni del CYP3A4 ni de la gp-P (por ejemplo, diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamil y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixabán en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la gp-P. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez por día), considerado un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor débil de gp-P, aumentó 1,4 veces el ABC media de apixabán y aumentó 1,3 veces la  $C_{m\acute{a}x}$ . El naproxeno (500 mg, dosis única), un inhibidor de gp-P pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 veces y 1,6 veces el ABC media de apixabán y la  $C_{m\acute{a}x}$ , respectivamente. Claritromicina /500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la gp-P y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó 1,6 veces y 1,3 veces el ABC medio y la  $C_{m\acute{a}x}$  de apixabán respectivamente.

### Inductores de CYP3A4 y gp-P

La administración concomitante de apixabán con rifampicina, un inductor potente del CYP3A4 y de la gp-P, produjo disminuciones aproximadas del 54% y del 42% en el ABC media y en la  $C_{m\acute{a}x}$ , respectivamente. El uso concomitante de apixabán con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también pueden causar una disminución en la

concentración plasmática de apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. Sin embargo los inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P deben administrarse concomitantemente con precaución para la prevención de TEV en la cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, para la prevención de eventos vasculares cerebrales y embolismo sistémico en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de TVP y EP.

No se recomienda apixabán para el tratamiento de TVP y EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes de CYP3A4 y gp-P dado que su eficacia puede estar comprometida (ver sección Precauciones generales).

#### Anticoagulantes, inhibidores de agregación plaquetaria, ISRS/IRSN y AINEs

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, salvo bajo circunstancias específicas en las que se cambie el tratamiento anticoagulante, cuando las HNF se administren en las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter central venoso o arterial o cuando las HNF se administren durante ablación por catéter para fibrilación auricular (ver sección Contraindicaciones).

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

No hubo interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes cuando se administró apixabán con 325 mg de AAS una vez al día.

La administración concomitante con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con el tratamiento combinado de 75 mg de clopidogrel y 162 mg de AAS una vez al día, o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en ensayos de Fase I no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin apixabán. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixabán solo.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la gp-P, aumentó el ABC medio y la  $C_{máx}$  de apixabán 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixabán. No se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixabán y naproxeno.

A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con apixabán. ELICUIS® se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con ISRS/IRSN o AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se notificó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la combinación triple de apixabán, AAS y clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo (ver sección Precauciones generales).

No se recomienda el uso concomitante de ELICUIS® con medicamentos asociados con sangrados graves, como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo, clopidogrel), dipiridamol, dextrano, y sulfpirazona.

#### Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró apixabán con atenolol o famotidina. La administración concomitante de 10 mg de apixabán con 100 mg de atenolol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de apixabán. Después de la administración concomitante de los dos medicamentos el ABC medio y la  $C_{máx}$  de apixabán fueron el 15% y 18% más bajos que cuando se administró apixabán solo. La

administración de 10 mg de apixabán con 40 mg de famotidina no produjo ningún efecto sobre el ABC o la Cmáx de apixabán.

#### **Efecto de apixabán sobre otros medicamentos**

Los ensayos *in vitro* de apixabán no mostraron ningún efecto inhibitor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC<sub>50</sub>>45 µM) y mostraron un bajo efecto inhibitor sobre la actividad del CYP2C19 (IC<sub>50</sub>>20 µM) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixabán no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 µM. Por lo tanto, no es de esperar que apixabán altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixabán no es un inhibidor significativo de la gp-P.

En los ensayos en individuos sanos, como se describe a continuación, apixabán no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno o atenolol.

#### *Digoxina*

La administración concomitante de apixabán (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de la gp-P, no afectó el ABC ni la Cmáx de digoxina. Por lo tanto, apixabán no inhibe el transporte de sustrato mediado por gp-P.

#### *Naproxeno*

La administración concomitante de dosis únicas de apixabán (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE utilizado frecuentemente, no tuvo ningún efecto sobre el ABC o la Cmáx de naproxeno.

#### *Atenolol*

La administración concomitante de dosis únicas de apixabán (10 mg) y atenolol (100 mg), un beta-bloqueante común, no alteró la farmacocinética de atenolol.

#### Carbón activado

La administración de carbón activado reduce la exposición a apixabán (ver sección Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental)

### **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

Las pruebas de coagulación [por ejemplo, tiempo de protrombina (TP), INR, y tiempo de tromboplastina parcial activa (TTPa)] se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de apixabán. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son mínimos y están sujetos a un alto grado de variabilidad (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

### **12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD**

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, a partir de los ensayos convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, fertilidad y desarrollo embrionario fetal, y toxicidad en animales jóvenes.

Los principales efectos observados en los ensayos de toxicidad de dosis repetida fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica de apixabán en los parámetros de coagulación sanguínea. En los ensayos de toxicidad el aumento de la tendencia al sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo, como esto puede deberse a una menor sensibilidad de las especies no clínicas en comparación con los humanos, este resultado debe interpretarse con precaución al extrapolarse a los humanos.

#### Fertilidad

En los ensayos con animales a los que se les administró apixabán no se observaron efectos sobre la fertilidad (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

### 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración

Uso oral.

ELICUIS® debe ingerirse con agua, con o sin alimentos.

#### Dosificación recomendada

##### Prevención del TEV (TEVp) en cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera

La dosis recomendada de ELICUIS® es de 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de intervención quirúrgica.

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

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

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

Posología

##### Prevención de eventos vasculares cerebrales y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV)

La dosis recomendada de apixabán es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral.

##### Reducción de dosis

La dosis recomendada de apixabán es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad  $\geq 80$  años, peso corporal  $\leq 60$  kg, o creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromoles/L).

El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

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

La dosis recomendada de apixabán para el tratamiento de la TVP aguda y el tratamiento de EP es 10 mg administrados en forma oral dos veces al día durante 7 días seguidos de 5 mg administrados en forma oral dos veces al día. De acuerdo con los lineamientos médicos disponibles, la corta duración del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en los factores de riesgo transitorios (por ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización).

La dosis recomendada de apixabán para la prevención de las recurrencias de la TVP y EP recurrentes es de 2,5 mg administrados en forma oral dos veces al día. Cuando se indica la prevención de las recurrencias de la TVP y EP, la dosis de 2,5 mg dos veces al día debería iniciarse luego de completar los 6 meses de tratamiento con 5 mg de ELICUIS® dos veces al día o con otro anticoagulante, como se indica en la Tabla 13 a continuación (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Tabla 13

	Pauta de tratamiento	Dosis diaria máxima
Tratamiento de TVP y EP	10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días	20 mg

	Seguidos de 5 mg dos veces al día	10 mg
Prevención de TVP y/o EP recurrentes luego de completar los 6 meses de tratamiento para TVP o EP	2,5 mg dos veces al día	5 mg

La duración de la terapia global debe individualizarse luego de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento contra los riesgos de hemorragia (ver sección Precauciones generales).

**Dosis omitida**

Si el paciente omite una dosis, este debe tomar ELICUIS® inmediatamente y luego continuar con la toma dos veces al día como lo hacía previamente.

**Insuficiencia renal**

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

- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y EP (TEVt), no es necesario un ajuste de dosis (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia)
- para la prevención de evento vascular cerebral y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$  kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia)

En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 15-29 ml/min), se aplican las siguientes recomendaciones (ver sección Precauciones generales y Farmacocinética y Farmacodinamia).

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

En pacientes con depuración de creatinina  $<15$  ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixabán no está recomendado (ver secciones Precauciones generales y Farmacocinética y Farmacodinamia).

**Insuficiencia hepática**

ELICUIS® está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado (ver sección Contraindicaciones).

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver secciones Precauciones generales y Farmacocinética y Farmacodinamia).

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B). No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones Precauciones Generales y Farmacocinética y farmacodinamia).



Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato oxalacetato transaminasa (GOT)/ glutamato piruvato transaminasa (GPT) >2xLSN o bilirrubina total  $\geq 1,5$ xLSN. Por tanto, ELICUIS® debe utilizarse con precaución en esta población (ver secciones Precauciones generales y Farmacocinética y Farmacodinamia). Antes de iniciar el tratamiento con ELICUIS®, se debe medir la función hepática.

#### Peso corporal

Tratamiento/ Prevención de TEV y Prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver sección Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

FANV- No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver sección Dosis y vía de administración).

#### Género

No se requiere ajuste de dosis (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia)

#### Población pediátrica

La eficacia y seguridad de ELICUIS® en niños y adolescentes menores a 18 años no se han establecido. No hay datos disponibles.

#### Pacientes de edad avanzada

Tratamiento/ Prevención de TEV y Prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver sección Precauciones generales y Farmacocinética y Farmacodinamia).

FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que cumplan los criterios de reducción de dosis (ver sección Dosis y vía de administración).

#### **Pacientes sometidos a ablación por catéter (FANV)**

Los pacientes pueden continuar tomando apixabán mientras se someten a ablación por catéter (ver secciones Contraindicaciones, Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género).

#### Pacientes sometidos a cardioversión

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

En pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, se debe considerar la exclusión del trombo auricular izquierdo por medio de un método guiado por imágenes (p. ej., ecocardiografía transesofágica [ETE] o escaneo mediante tomografía computarizada [TC]) antes de la cardioversión, de conformidad con las pautas médicas establecidas.

En pacientes que inicien un tratamiento con apixabán, se deben administrar 5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis únicas) antes de la cardioversión, a fin de garantizar una anticoagulación adecuada (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El régimen de dosificación se debe reducir a 2,5 mg de apixabán administrados dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis únicas) en caso de que el paciente cumpla con los criterios para la reducción de la dosis (ver secciones anteriores *Reducción de dosis e Insuficiencia renal*).

Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de apixabán, debe administrarse una dosis de carga de 10 mg, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de carga de 5 mg, seguida de dosis de 2,5 mg dos veces al día, si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis (ver secciones anteriores *Reducción de dosis e Insuficiencia Renal*). La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

En todos los pacientes sometidos a cardioversión, antes de la cardioversión se debe confirmar que el paciente ha tomado apixabán según lo prescrito.

Las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento deben tomarse teniendo en cuenta las recomendaciones establecidas en las guías de tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

#### Cambio de tratamiento

El cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a ELICUIS® (y viceversa) se puede hacer en la siguiente dosis programada (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

#### *Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a ELICUIS®*

Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a ELICUIS®, descontinúe el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e inicie el tratamiento con ELICUIS® cuando la proporción internacional normalizada (INR) sea <2,0.

#### Cambio de tratamiento con ELICUIS® a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Cuando cambie el tratamiento con ELICUIS® a tratamiento con AVK, se debe continuar con la administración de ELICUIS® durante al menos 2 días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración de ELICUIS® con AVK, se debe medir el INR antes de la próxima dosis programada de ELICUIS®. Se debe continuar con la administración conjunta de ELICUIS® y AVK hasta que el INR sea  $\geq 2$ .

#### Cirugía y procedimientos invasivos

ELICUIS® debe interrumpirse al menos 48 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales no puede excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado sería inaceptable.

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

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

ELICUIS® se debe reiniciar tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada (ver cardioversión en la sección Dosis y vía de administración).

#### Opciones de administración

Para los pacientes que no pueden deglutir los comprimidos enteros, los comprimidos de ELICUIS® se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5% en agua (G5A), jugo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia). Una alternativa es triturar los comprimidos de ELICUIS® y disolver en 60 ml de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

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

## **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

No se dispone de un antídoto para ELICUIS®. La sobredosis de apixabán puede producir un riesgo más elevado de sangrado.

En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostasis quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado).

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

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

Si el sangrado pusiera en peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) o factor VIIa recombinante. Al final de la infusión fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de ELICUIS®, tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, alcanzándose los valores basales a las 4 horas tras iniciarse una infusión de 30 minutos de un CPP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CPP de 4 factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido ELICUIS®. Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixabán. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar con un experto en coagulación en caso de sangrados mayores.

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

## 15. PRESENTACIONES

Caja con 20 o 60 tabletas de 2.5 mg  
Caja con 20, 60 o 100 tabletas de 5.0 mg

## 16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30 °C y en lugar seco.

## 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
Literatura exclusiva para profesionales de la salud.  
No se use en el embarazo, lactancia, ni en menores de 18 años.  
Este medicamento contiene lactosa que puede producir reacciones de hipersensibilidad

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**PFIZER, S.A. DE C.V.**

Km. 63 Carretera México Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México, México.

**19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Numero SSA:** 044M2013 SSA IV.  
®Marca Registrada

**Clave de IPP:** 193300415J0146  
**Fecha de aprobación:** May 07, 2020

<i>Para control interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	07/AGO/19
<b>PCO que revisó:</b>	Victor Cesar Moreno
<b>Fecha de revisión:</b>	09-Sep-19
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Martha Eugenia Pastrana
<b>Fecha de Aprobación:</b>	20-Ago-19
<b>Referencia:</b>	SmPC 8Jul19
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Cambio en las secciones: 6. Contraindicaciones, 7. Precauciones Generales, 9. Reacciones secundarias y adversas, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género, 13. Dosis y vía de administración

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**ELICUIS®**  
Apixabán  
Tableta  
2.5 mg y 5 mg

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

ELICUIS®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Apixabán

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Tabletas

Cada tableta contiene:

Apixabán	2.5 mg	5 mg
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

Prevención del evento vascular cerebral y del embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como enfermedad vascular cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad  $\geq 75$  años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática ( $\geq$  Clase 2 escala NYHA, por sus siglas en inglés Asociación del Corazón de Nueva York- New York Heart Association).

Tratamiento de tromboembolismo venoso profundo (TVP) y embolismo pulmonar (EP) en adultos. Prevención de TVP y EP recurrentes en adultos (ver Precauciones generales para pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

### 5. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes
- Sangrado activo, clínicamente significativo.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia)
- Lesión o patología con un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; reciente hemorragia intracraneal; sospecha o conocimiento de várices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán,

dabigatrán, etc.), excepto en circunstancias de cambio de tratamiento (ver sección Dosis y vía de administración), cuando las HNF se administren a las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter central venoso o arterial o cuando las UFH se administren durante ablación por catéter para fibrilación auricular. (Ver secciones Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género).

## 6. PRECAUCIONES GENERALES

### Riesgo de hemorragia

Como en el caso de otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman ELICUIS® y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de ELICUIS® en el caso de una hemorragia severa (Ver sección Reacciones secundarias y adversas y Manifestaciones y manejo de la sobredosis e ingesta accidental).

Aunque el tratamiento con apixabán no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixabán, un ensayo cuantitativo de anti-factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixabán permita ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

### Interrupción temporal

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo ELICUIS®, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos coloca a los pacientes en un mayor riesgo de tromboembolismo. Deben evitarse períodos sin tratamiento y si la anticoagulación con ELICUIS® debe ser suspendida temporalmente por cualquier razón, reiniciar la terapia tan pronto como sea posible.

### Pacientes con cáncer activo

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

### Pacientes con Insuficiencia Renal

Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixabán aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 15-29 mL/min) lo que puede llevar a un mayor riesgo de sangrado.

- Para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla
- Para el tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP, apixabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 15-29 mL/min) (ver sección Dosis y vía de administración y Farmacocinética y farmacodinamia).
- Para la prevención de eventos vasculares cerebrales y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV); los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 15-29 mL/min) y pacientes con creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromol/L) asociada a edad  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$  kg, deben recibir la dosis menor de apixabán de 2,5 mg administrados dos veces al día. (Ver sección Dosis y vía de administración).

No existe experiencia clínica en pacientes con depuración de creatinina  $< 15$  mL/min o en pacientes sometidos a diálisis, por lo tanto apixabán no está recomendado (ver sección Dosis y vía de administración, Farmacocinética y farmacodinamia).

### Pacientes de edad avanzada

El aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Además, la coadministración de ELICUIS® con ASA debe realizarse con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado.

#### Peso corporal

El bajo peso corporal (<60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

#### Pacientes con Insuficiencia hepática

ELICUIS® está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección Contraindicaciones).

No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B) (ver secciones Dosis y vía de administración y sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

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

#### Interacción con los inhibidores del Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la glicoproteína P (gp-P)

No se recomienda el uso de ELICUIS® en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la gp-P, tales como antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición de apixabán (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género) o aumentarla aún más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixabán (por ejemplo insuficiencia renal grave).

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

La administración concomitante de ELICUIS® con inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o Hierba de San Juan) puede causar una reducción de ~50% en la exposición de apixabán. En un estudio clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixabán junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P, en comparación a cuando se administraba solamente apixabán

En los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 y de la gp-P, se aplican las siguientes recomendaciones (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

- Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla. Para la prevención de eventos vasculares cerebrales y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de EP, apixabán se debe usar con precaución;
- No se debe utilizar apixabán para el tratamiento de TVP y EP dado que la eficacia puede estar comprometida.

#### Interacción con otros medicamentos que afectan la hemostasia

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver sección Contraindicaciones).

El uso concomitante de ELICUIS® con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico

Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante de ELICUIS® con otros inhibidores de la agregación plaquetaria (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género ).

En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que requieran monoterapia o terapia dual con fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una evaluación cuidadosa de los beneficios potenciales frente a los riesgos potenciales antes de combinar esta terapia con ELICUIS®.

En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de ASA incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixabán, de un 1,8% al año a un 3,4% al año e incrementó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año. En este ensayo clínico, hubo un uso limitado (2,1%) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios.

En un ensayo clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente, caracterizado por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, que recibieron ASA solo o la combinación de ASA con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) para apixabán (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

#### Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del evento vascular cerebral isquémico agudo

Hay experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del evento vascular cerebral isquémico agudo en pacientes a los que se administró apixabán.

#### Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas

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

#### Pacientes con síndrome antifosfolípido

Los anticoagulantes orales de acción directa (DOAC, por sus siglas en inglés), incluido el apixabán, no se recomiendan para pacientes con antecedentes de tromboembolismo a los que se les diagnostica el síndrome antifosfolípido. En particular, para los pacientes que son triple positivos (para los anticoagulantes del lupus, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con DOAC podría asociarse con mayores tasas de eventos trombóticos recurrentes en comparación con la terapia con antagonistas de la vitamina K.

#### Cirugía y procedimientos invasivos

ELICUIS® debe interrumpirse al menos 48 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo de sangrado moderado o elevado. Esto incluye intervenciones para las cuales no se puede excluir la probabilidad de un sangrado de importancia clínica o para las cuales el riesgo de sangrado es inaceptable.

ELICUIS® debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo de sangrado bajo. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera algún sangrado mínimo, no crítico en su ubicación o de fácil control.



Si la cirugía o los procedimientos invasivos no pueden demorarse, se debe tener la debida precaución, tomando en cuenta un aumento del riesgo de sangrado. Este riesgo de sangrado debe sopesarse frente a la urgencia de la intervención.

El apixabán debe reiniciarse luego del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica tan pronto como sea posible siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una adecuada hemostasia (para cardioversión ver sección Dosis y vía de administración).

Para los pacientes que se someten a ablación por catéter para la fibrilación auricular. No es necesario interrumpir el tratamiento con Elicuis (ver secciones Contraindicaciones, Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género).

#### Anestesia medular/epidural o punción lumbar

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con agentes antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal que puede causar parálisis permanente o a largo plazo. El riesgo de estos eventos puede verse aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de ELICUIS®. El riesgo también se puede incrementar por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser vigilados, buscando la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, parestesias o debilidad de miembros pélvicos, alteraciones intestinales o vesicales).

Si se observa compromiso neurológico, es necesario el diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con anticoagulantes o que van a recibir medicamentos anticoagulantes como tromboprolaxis.

No hay experiencia clínica sobre el uso de apixabán con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de ser necesarios y con base en las características farmacocinéticas de apixabán, debería transcurrir un intervalo de 20-30 horas (es decir 2 veces la semivida de eliminación) entre la última dosis de apixabán y el retiro del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes del retiro del catéter. La siguiente dosis de apixabán debe administrarse al menos 5 horas después del retiro del catéter. Como con todos los nuevos anticoagulantes, se dispone de limitada experiencia en bloqueo neuroaxial y por tanto se recomienda extremar precauciones cuando se utilice apixabán en presencia de bloqueo neuroaxial.

#### Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombolisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda ELICUIS® como una alternativa a la heparina no fraccionada en los pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan recibir trombolisis o embolectomía pulmonar, dado que no se estableció la seguridad y eficacia de apixabán en estas situaciones clínicas.

#### Cirugía de fractura de cadera

No se ha estudiado apixabán en ensayos clínicos con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda apixabán en estos pacientes.

#### Población pediátrica

La eficacia y seguridad de ELICUIS® en niños y adolescentes menores a 18 años no se ha establecido. Los datos no están disponibles.

#### Información acerca de los excipientes

ELICUIS® 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.

#### **Efectos en la capacidad para manejar y utilizar máquinas**

ELICUIS® no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**Este medicamento debe ser administrado bajo estricta supervisión médica.**

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### Embarazo

No existen datos sobre la utilización de apixabán en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva. No se recomienda apixabán durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixabán se excreta en la leche. En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno ( $C_{\text{máx}}$  alrededor de 8, ABC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos y lactantes.

Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixabán.

## **8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de apixabán se ha investigado en 7 ensayos clínicos de Fase III que incluyen 21000 pacientes: más de 5.000 pacientes en estudios de prevención del TEV, más de 11000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de TEV, con una exposición total media de 20 días, 1,7 años y 221 días respectivamente (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Las reacciones adversas comunes fueron hemorragia, contusión, epistaxis y hematomas (ver tabla 12 para el perfil de reacciones adversas y las frecuencias por indicación).

En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de apixabán dos veces al día presentaron reacciones adversas. La incidencia global de las reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixabán fue de 10% en los estudios de apixabán frente a enoxaparina.

En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixabán fue del 24,3% en el estudio de apixabán frente a warfarina y de un 9,6% en el estudio de apixabán frente a ácido acetilsalicílico. En el estudio de apixabán frente a warfarina, la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor según la ISTH (incluyendo sangrado del tracto GI superior, del tracto GI inferior, y sangrado rectal) fue de 0,76%/año con apixabán. La incidencia de sangrado intraocular mayor según la ISTH fue de 0,18%/año con apixabán.

En los estudios del tratamiento del TEV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixabán fue de 15,6% en el estudio de apixabán frente a enoxaparina/warfarina y 13,3% en el estudio de apixabán frente a placebo (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 12 se presentan las reacciones adversas según la clasificación de sistemas y órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ );

muy raras (<1/10000); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) tanto para la prevención del TEV como para la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente.

Tabla 12

<b>Clasificación de sistemas y órganos</b>	<b>Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)</b>	<b>Prevención de eventos vasculares cerebrales y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)</b>	<b>Tratamiento de TVP y de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVt)</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Hipersensibilidad, edema alérgico y anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Hemorragia cerebral <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>			
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hemorragia, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Frecuencia no conocida	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Náusea	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia de boca	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Frecuencia no conocida	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			

<b>Clasificación de sistemas y órganos</b>	<b>Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)</b>	<b>Prevención de eventos vasculares cerebrales y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)</b>	<b>Tratamiento de TVP y de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVt)</b>
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Gamma glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Poco frecuente	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Sangrado en el sitio quirúrgico	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Exploraciones complementarias</i>			
Sangre oculta en heces positiva	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada del catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión (incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia traumática	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes

\*No hubo apariciones de prurito generalizado en CV185057 (prevención a largo plazo del TEV)

† El término "Hemorragia cerebral" engloba todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (por ejemplo, infarto hemorrágico o hemorragia del putamen, hemorragia cerebral, o hemorragias intraventriculares o subdurales).

El uso de ELICUIS® puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, lo que puede producir anemia post-hemorrágica.

Los signos, síntomas y gravedad variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia (ver sección Precauciones generales y sección Farmacocinética y farmacodinamia).

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

### Inhibidores de CYP3A4 y gp-P

La administración concomitante de apixabán con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la gp-P, aumentó 2 veces el ABC media de apixabán y un aumentó 1,6 veces la  $C_{máx}$  media de apixabán.

No se recomienda el uso de ELICUIS® en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la gp-P como los antimicóticos azólicos (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) e inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, ritonavir) (ver sección Precauciones Generales).

Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni del CYP3A4 ni de la gp-P (por ejemplo, diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamil y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixabán en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la gp-P. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez por día), considerado un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor débil de gp-P, aumentó 1,4 veces el ABC media de apixabán y aumentó 1,3 veces la  $C_{máx}$ . El naproxeno (500 mg, dosis única), un inhibidor de gp-P pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 veces y 1,6 veces el ABC media de apixabán y la  $C_{máx}$ , respectivamente. Claritromicina /500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la gp-P y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó 1,6 veces y 1,3 veces el ABC medio y la  $C_{máx}$  de apixabán respectivamente.

### Inductores de CYP3A4 y gp-P

La administración concomitante de apixabán con rifampicina, un inductor potente del CYP3A4 y de la gp-P, produjo disminuciones aproximadas del 54% y del 42% en el ABC media y en la  $C_{máx}$ , respectivamente. El uso concomitante de apixabán con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también pueden causar una disminución en la concentración plasmática de apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. Sin embargo los inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P deben administrarse concomitantemente con precaución para la prevención de TEV en la cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, para la prevención de eventos vasculares cerebrales y embolismo sistémico en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de TVP y EP.

No se recomienda apixabán para el tratamiento de TVP y EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes de CYP3A4 y gp-P dado que su eficacia puede estar comprometida (ver sección Precauciones generales).

### Anticoagulantes, inhibidores de agregación plaquetaria, ISRS/IRSN y AINEs

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, salvo bajo circunstancias específicas en las que se cambie el tratamiento anticoagulante, cuando las HNFse administren en las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter central venoso o arterial o cuando las HNF se administren durante ablación por catéter para fibrilación auricular (ver sección Contraindicaciones).

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

No hubo interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes cuando se administró apixabán con 325 mg de AAS una vez al día.

La administración concomitante con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con el tratamiento combinado de 75 mg de clopidogrel y 162 mg de AAS una vez al día, o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en ensayos de Fase I no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin apixabán. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixabán solo.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la gp-P, aumentó el ABC medio y la  $C_{m\acute{a}x}$  de apixabán 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixabán. No se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixabán y naproxeno.

A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con apixabán. ELICUIS® se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con ISRS/IRSN o AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se notificó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la combinación triple de apixabán, AAS y clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo (ver sección Precauciones generales).

No se recomienda el uso concomitante de ELICUIS® con medicamentos asociados con sangrados graves, como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo, clopidogrel), dipiridamol, dextrano, y sulfpirazona.

#### Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró apixabán con atenolol o famotidina. La administración concomitante de 10 mg de apixabán con 100 mg de atenolol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de apixabán. Después de la administración concomitante de los dos medicamentos el ABC medio y la  $C_{m\acute{a}x}$  de apixabán fueron el 15% y 18% más bajos que cuando se administró apixabán solo. La administración de 10 mg de apixabán con 40 mg de famotidina no produjo ningún efecto sobre el ABC o la  $C_{m\acute{a}x}$  de apixabán.

#### **Efecto de apixabán sobre otros medicamentos**

Los ensayos *in vitro* de apixabán no mostraron ningún efecto inhibitor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) y mostraron un bajo efecto inhibitor sobre la actividad del CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixabán no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20  $\mu M$ . Por lo tanto, no es de esperar que apixabán altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixabán no es un inhibidor significativo de la gp-P.

En los ensayos en individuos sanos, como se describe a continuación, apixabán no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno o atenolol.

#### *Digoxina*

La administración concomitante de apixabán (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de la gp-P, no afectó el ABC ni la  $C_{m\acute{a}x}$  de digoxina. Por lo tanto, apixabán no inhibe el transporte de sustrato mediado por gp-P.

#### *Naproxeno*

La administración concomitante de dosis únicas de apixabán (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE utilizado frecuentemente, no tuvo ningún efecto sobre el ABC o la  $C_{m\acute{a}x}$  de naproxeno.

#### Atenolol

La administración concomitante de dosis únicas de apixabán (10 mg) y atenolol (100 mg), un beta-bloqueante común, no alteró la farmacocinética de atenolol.

#### Carbón activado

La administración de carbón activado reduce la exposición a apixabán (ver sección Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental ).

### **10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD**

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, a partir de los ensayos convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, fertilidad y desarrollo embrionario, y toxicidad en animales jóvenes.

Los principales efectos observados en los ensayos de toxicidad de dosis repetida fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica de apixabán en los parámetros de coagulación sanguínea. En los ensayos de toxicidad el aumento de la tendencia al sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo, como esto puede deberse a una menor sensibilidad de las especies no clínicas en comparación con los humanos, este resultado debe interpretarse con precaución al extrapolarse a los humanos.

#### Fertilidad

En los ensayos con animales a los que se les administró apixabán no se observaron efectos sobre la fertilidad (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

### **11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

#### Forma de administración

Uso oral.

ELICUIS® debe ingerirse con agua, con o sin alimentos.

#### **Dosificación recomendada**

##### **Prevención del TEV (TEVp) en cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera**

La dosis recomendada de ELICUIS® es de 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de intervención quirúrgica.

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

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

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

#### Posología

##### Prevención de eventos vasculares cerebrales y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV)

La dosis recomendada de apixabán es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral.

#### Reducción de dosis

La dosis recomendada de apixabán es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad  $\geq 80$  años, peso corporal  $\leq 60$  kg, o creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromoles/L).

El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

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

La dosis recomendada de apixabán para el tratamiento de la TVP aguda y el tratamiento de EP es 10 mg administrados en forma oral dos veces al día durante 7 días seguidos de 5 mg administrados en forma oral dos veces al día. De acuerdo con los lineamientos médicos disponibles, la corta duración del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en los factores de riesgo transitorios (por ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización).

La dosis recomendada de apixabán para la prevención de las recurrencias de la TVP y EP recurrentes es de 2,5 mg administrados en forma oral dos veces al día. Cuando se indica la prevención de las recurrencias de la TVP y EP, la dosis de 2,5 mg dos veces al día debería iniciarse luego de completar los 6 meses de tratamiento con 5 mg de ELICUIS® dos veces al día o con otro anticoagulante, como se indica en la Tabla 13 a continuación (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Tabla 13

	Pauta de tratamiento	Dosis diaria máxima
Tratamiento de TVP y EP	10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días	20 mg
	Seguidos de 5 mg dos veces al día	10 mg
Prevención de TVP y/o EP recurrentes luego de completar los 6 meses de tratamiento para TVP o EP	2,5 mg dos veces al día	5 mg

La duración de la terapia global debe individualizarse luego de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento contra los riesgos de hemorragia (ver sección Precauciones generales).

Dosis omitida

Si el paciente omite una dosis, este debe tomar ELICUIS® inmediatamente y luego continuar con la toma dos veces al día como lo hacía previamente.

Insuficiencia renal

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

- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y EP (TEVt), no es necesario un ajuste de dosis (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia)
- para la prevención de evento vascular cerebral y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$  kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia)



En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 15-29 ml/min), se aplican las siguientes recomendaciones (ver sección Precauciones generales y Farmacocinética y Farmacodinamia).

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

En pacientes con depuración de creatinina <15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixabán no está recomendado (ver secciones Precauciones generales y Farmacocinética y Farmacodinamia).

#### Insuficiencia hepática

ELICUIS® está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado (ver sección Contraindicaciones).

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver secciones Precauciones generales y Farmacocinética y Farmacodinamia).

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B). No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones Precauciones Generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato oxalacetato transaminasa (GOT)/ glutamato piruvato transaminasa (GPT) >2xLSN o bilirrubina total  $\geq$ 1,5xLSN. Por tanto, ELICUIS® debe utilizarse con precaución en esta población (ver secciones Precauciones generales y Farmacocinética y Farmacodinamia). Antes de iniciar el tratamiento con ELICUIS®, se debe medir la función hepática.

#### Peso corporal

Tratamiento/ Prevención de TEV y Prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver sección Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

FANV- No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver sección Dosis y vía de administración).

#### Género

No se requiere ajuste de dosis (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia)

#### Población pediátrica

La eficacia y seguridad de ELICUIS® en niños y adolescentes menores a 18 años no se han establecido. No hay datos disponibles.

#### Pacientes de edad avanzada

Tratamiento/ Prevención de TEV y Prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver sección Precauciones generales y Farmacocinética y Farmacodinamia).

FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que cumplan los criterios de reducción de dosis (ver sección Dosis y vía de administración).

#### **Pacientes sometidos a ablación por catéter (FANV)**

Los pacientes pueden continuar tomando apixabán mientras se someten a ablación por catéter (ver secciones Contraindicaciones, Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género).

#### Pacientes sometidos a cardioversión

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

En pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, se debe considerar la exclusión del trombo auricular izquierdo por medio de un método guiado por imágenes (p. ej., ecocardiografía transesofágica [ETE] o escaneo mediante tomografía computarizada [TC]) antes de la cardioversión, de conformidad con las pautas médicas establecidas.

En pacientes que inicien un tratamiento con apixabán, se deben administrar 5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis únicas) antes de la cardioversión, a fin de garantizar una anticoagulación adecuada (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El régimen de dosificación se debe reducir a 2,5 mg de apixabán administrados dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis únicas) en caso de que el paciente cumpla con los criterios para la reducción de la dosis (ver secciones anteriores *Reducción de dosis e Insuficiencia renal*).

Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de apixabán, debe administrarse una dosis de carga de 10 mg, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de carga de 5 mg, seguida de dosis de 2.5 mg dos veces al día, si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis (ver secciones anteriores *Reducción de dosis e Insuficiencia Renal*). La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

En todos los pacientes sometidos a cardioversión, antes de la cardioversión se debe confirmar que el paciente ha tomado apixabán según lo prescrito.

Las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento deben tomarse teniendo en cuenta las recomendaciones establecidas en las guías de tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

#### Cambio de tratamiento

El cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a ELICUIS® (y viceversa) se puede hacer en la siguiente dosis programada (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

#### Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a ELICUIS®

Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a ELICUIS®, descontinúe el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e inicie el tratamiento con ELICUIS® cuando la proporción internacional normalizada (INR) sea <2,0.

#### Cambio de tratamiento con ELICUIS® a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Cuando cambie el tratamiento con ELICUIS® a tratamiento con AVK, se debe continuar con la administración de ELICUIS® durante al menos 2 días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración de ELICUIS® con AVK, se debe medir el INR antes de la próxima dosis programada de ELICUIS®. Se debe continuar con la administración conjunta de ELICUIS® y AVK hasta que el INR sea  $\geq 2$ .

#### Cirugía y procedimientos invasivos

ELICUIS® debe interrumpirse al menos 48 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales no puede excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado sería inaceptable.

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

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

ELICUIS® se debe reiniciar tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada (ver cardioversión en la sección Dosis y vía de administración).

#### Opciones de administración

Para los pacientes que no pueden deglutir los comprimidos enteros, los comprimidos de ELICUIS® se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5% en agua (G5A), jugo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia). Una alternativa es triturar los comprimidos de ELICUIS® y disolver en 60 ml de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

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

## 12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se dispone de un antídoto para ELICUIS®. La sobredosis de apixabán puede producir un riesgo más elevado de sangrado.

En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostasis quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado).

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

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

Si el sangrado pusiera en peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) o factor VIIa recombinante. Al final de la infusión fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de ELICUIS®, tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, alcanzándose los valores basales a las 4 horas tras iniciarse una infusión de 30 minutos de un CPP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CPP de 4 factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido ELICUIS®. Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixabán. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar con un experto en coagulación en caso de sangrados mayores.

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

### 13. PRESENTACIONES

Caja con 20 o 60 tabletas de 2.5 mg  
Caja con 20, 60 o 100 tabletas de 5.0 mg

### 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
Literatura exclusiva para profesionales de la salud.  
No se use en el embarazo, lactancia, ni en menores de 18 años.  
Este medicamento contiene lactosa, que puede producir reacciones de hipersensibilidad.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

### 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**PFIZER, S.A. DE C.V.**  
Km. 63 Carretera México Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México, México.

### 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

**Registro Numero SSA:** 044M2013 SSA IV.  
®Marca Registrada

**Clave de IPP:** 193300415J0146  
**Fecha de aprobación:** *May 07, 2020*

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	07/AGO/19
<b>PCO que revisó:</b>	Victor Cesar Moreno
<b>Fecha de revisión:</b>	09-Sep-19
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Martha Eugenia Pastrana
<b>Fecha de Aprobación:</b>	20-Ago-19
<b>Referencia:</b>	SmPC 8Jul19
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Cambio en las secciones: 6. Contraindicaciones, 7. Precauciones Generales, 9. Reacciones secundarias y adversas, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género, 13. Dosis y vía de administración