

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apicassa 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de apixaban.

#### Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 103,95 mg de lactosa (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimidos recubiertos con película, de color rosa, de aproximadamente 9,8 mm de longitud y 5,2 mm de ancho, ovalados, biconvexos y con la inscripción «IU2» en una cara y la otra, lisa.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad  $\geq$  75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática ( $\geq$  Clase 2 escala NYHA).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos (ver en sección 4.4 pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV)

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

##### *Reducción de dosis*

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

El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

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

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

traumatismo, inmovilización).

La dosis recomendada de apixaban para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Cuando esté indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día después de completar 6 meses de tratamiento con apixaban 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la Tabla 1 a continuación (ver también sección 5.1).

Tabla 1: Recomendaciones posológicas

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

La duración del tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

#### Dosis omitidas

Si se omite una dosis, el paciente debe tomar este medicamento inmediatamente y continuar con la toma dos veces al día como antes.

#### Cambio de tratamiento

El cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a apixaban (y viceversa) se puede hacer en la siguiente dosis programada (ver sección 4.5). Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

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

Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Apicassa, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Apicassa cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea  $< 2$ .

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

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

#### Pacientes de edad avanzada

Tratamiento/Prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver *Reducción de dosis* al inicio de la sección 4.2).

#### Insuficiencia renal

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

- para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2);
- para la prevención del ictus 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 5.2.).

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver las secciones 4.4 y 5.2):

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

En pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 15$  ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixaban no está recomendado (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### Insuficiencia hepática

Apixaban está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado (ver sección 4.3).

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4. y 5.2).

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 las secciones 4.4 y 5.2).

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato piruvato transaminasa (GPT)/glutamato oxalacetato transaminasa (GOT)  $> 2 \times$  LSN o bilirrubina total  $\geq 1,5 \times$  LSN. Por tanto, apixaban debe utilizarse con precaución en esta población (ver las secciones 4.4 y 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con apixaban, se debe medir la función hepática.

#### Peso corporal

Tratamiento/Prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver *Reducción de dosis* al inicio de la sección 4.2).

#### Sexo

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).

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

El tratamiento con apixaban se puede continuar en pacientes que requieran una ablación por catéter (ver las secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

#### Pacientes sometidos a cardioversión

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

En pacientes no tratados previamente con anticoagulantes y de acuerdo con las actuales guías médicas se debe considerar descartar la existencia de un trombo en la aurícula izquierda utilizando técnicas basadas en imágenes (por ejemplo, ecocardiografía transesofágica (ETE) o escáner de tomografía computerizada (TC)) antes de la cardioversión.

Para asegurar una anticoagulación adecuada, a los pacientes que inicien tratamiento con apixaban, se les deben administrar 5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis individuales) antes de la cardioversión (ver sección 5.1). La pauta posológica debe reducirse a una dosis de 2,5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis individuales) si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis (ver las secciones anteriores *Reducción de dosis e Insuficiencia Renal*).

Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de apixaban, 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 las 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 5.1).

Para todos los pacientes que requieran cardioversión, antes de la cardioversión se debe confirmar que el paciente ha tomado apixaban 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.

#### *Pacientes con FANV y síndrome coronario agudo (SCA) y/o intervención coronaria percutánea (ICP)*

Hay experiencia limitada en el tratamiento con apixaban a la dosis recomendada para los pacientes con FANV cuando se utiliza en combinación con agentes antiplaquetarios en aquellos pacientes que tengan un SCA y/o se hayan sometido a una ICP después de que se haya alcanzado la hemostasis (ver las secciones 4.4 y 5.1).

#### *Población Pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de apixaban en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

#### Forma de administración

Vía oral

Apicassa debe ingerirse con agua, con o sin alimentos.

Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de Apicassa se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5 % en agua (G5A), o zumo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral (ver sección 5.2). Como alternativa, los comprimidos de Apicassa se pueden triturar y disolver en 60 ml de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica (ver sección 5.2).

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

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Sangrado activo, clínicamente significativo.

- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección 5.2).
- Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; reciente hemorragia intracraneal; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2), cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular (ver las secciones 4.4 y 4.5).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Riesgo de hemorragia

Como en el caso de otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman apixaban 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 apixaban en el caso de una hemorragia grave (ver las secciones 4.8 y 4.9).

Aunque el tratamiento con apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixaban, un ensayo cuantitativo anti-factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixaban permita ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia (ver sección 5.1).

Está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa.

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

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver sección 4.3).

El uso concomitante de apixaban con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.5).

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-noradrenalina (IRSN) o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico.

Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante con apixaban de otros inhibidores de la agregación plaquetaria (ver sección 4.5).

En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que requieran mono o doble terapia con fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios frente a los potenciales riesgos antes de coadministrar este tratamiento.

En un estudio clínico en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixaban, de un 1,8 % al año a un 3,4 % al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7 % al año a un 4,6 % al año. En este estudio clínico, hubo un uso limitado (2,1 %) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios (ver sección 5.1).

Un estudio clínico incluyó pacientes con fibrilación auricular que tenían SCA y/o se hubieran sometido a una ICP y un periodo de tratamiento planificado con un inhibidor de P2Y12, con o sin AAS, y anticoagulantes orales (ya sea apixaban o un antagonista de la vitamina K) durante 6 meses. El uso concomitante de AAS incrementó el riesgo de sangrado mayor según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) o sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR) en pacientes tratados con apixaban del 16,4 % por año al 33,1 % por año (ver sección 5.1).

En un estudio clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente sin fibrilación auricular, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH para apixaban (5,13 % al año) en comparación con el placebo (2,04 % al año).

#### Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

Hay experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo en pacientes a los que se administró apixaban (ver sección 4.5).

#### Pacientes con prótesis valvulares cardíacas

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

#### Pacientes con síndrome antifosfolípídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) incluyendo apixaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

#### Cirugía y procedimientos invasivos

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

Apixaban se debe discontinuar 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 se debe sopesar con respecto a la urgencia de la intervención.

Apixaban 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 4.2).

Para pacientes con fibrilación auricular que requieran una ablación por catéter, se puede mantener el tratamiento con apixaban (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

#### Interrupción temporal

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo apixaban, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos coloca a los pacientes en un riesgo aumentado de trombosis. Deben evitarse periodos sin tratamiento y si la anticoagulación con apixaban debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible.

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

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

#### Pacientes con cáncer activo

Los pacientes con cáncer activo pueden tener un riesgo elevado tanto de tromboembolismo venoso como de eventos de sangrado. Cuando se considere utilizar apixaban para el tratamiento de la TVP o EP en pacientes con cáncer, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los beneficios frente a los riesgos (ver también sección 4.3).

#### Pacientes con insuficiencia renal

Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), lo que puede llevar un riesgo aumentado de sangrado. Para el tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), y pacientes con creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$  kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día (ver sección 4.2).

En pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 15$  ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixaban no está recomendado (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Pacientes de edad avanzada

Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias (ver sección 5.2).

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

#### Peso corporal

Un bajo peso corporal ( $\leq 60$  kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 5.2).

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Apixaban está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección 4.3).

No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GPT/GOT > 2 ×LSN) o bilirrubina total ≥ 1,5 × LSN. Por tanto, apixaban debe utilizarse con precaución en esta población (ver sección 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con apixaban, se debe medir la función hepática.

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

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

Estos medicamentos pueden duplicar la exposición a apixaban (ver sección 4.5) o aumentarla aun más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixaban (por ejemplo insuficiencia renal grave).

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

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

En los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp se aplican las siguientes recomendaciones (ver sección 4.5):

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

#### Parámetros de laboratorio

Las pruebas de coagulación [p. ej. tiempo de protrombina (TP), INR, y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)] se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de apixaban. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad (ver sección 5.1).

#### Información acerca de los excipientes

Apicassa contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio».

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1,6 veces la C<sub>max</sub> media de apixaban.

No se recomienda el uso de apixaban en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como los antimicóticos azólicos (ejemplo:

ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir) (ver sección 4.4).

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

#### Inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54 % y 42 % en el AUC medio y en la  $C_{max}$ , respectivamente. El uso concomitante de apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede causar una disminución en la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, apixaban se debe utilizar con precaución para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. No se recomienda apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, ya que la eficacia se puede ver comprometida (ver sección 4.4).

#### Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria, ISRS/IRSN y AINEs

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando se administre heparina no fraccionada a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular (ver sección 4.3).

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

No hubo interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes cuando se administró apixaban 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 apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixaban solo.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el AUC medio y la  $C_{max}$  de apixaban 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixaban. 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 apixaban y naproxeno.

A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con apixaban. Apixaban se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con ISRS/IRSN, AINEs, AAS y/o inhibidores de P2Y12 dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado (ver sección 4.4).

Hay experiencia limitada acerca de la administración conjunta con otros inhibidores de la agregación plaquetaria (como antagonistas de los receptores de GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextrano o sulfpirazona) o agentes trombolíticos. Como dichos agentes aumentan el riesgo de sangrado, no se recomienda la administración conjunta de estos productos con apixaban (ver sección 4.4).

#### Otros tratamientos concomitantes

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

#### Efecto de apixaban sobre otros medicamentos

Los ensayos *in vitro* de apixaban 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. Apixaban no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta  $20 \mu M$ . Por lo tanto, no es de esperar que apixaban altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de la P-gp.

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

#### *Digoxina*

La administración concomitante de apixaban (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de la P-gp, no afectó el AUC ni la  $C_{max}$  de digoxina. Por lo tanto, apixaban no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp.

#### *Naproxeno*

La administración concomitante de dosis únicas de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE utilizado frecuentemente, no tuvo ningún efecto sobre el AUC o la  $C_{max}$  de naproxeno.

#### *Atenolol*

La administración concomitante de dosis únicas de apixaban (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 apixaban (ver sección 4.9).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No existen datos sobre la utilización de apixaban en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de apixaban durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixaban se excreta en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo en recién lactantes.

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixaban tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

En los ensayos con animales a los que se les administró apixaban no se observaron efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de apixaban se ha investigado en 4 ensayos clínicos Fase III incluyendo más de 15.000 pacientes; más de 11.000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de TEV, con una exposición total media de 1,7 años y 221 días respectivamente (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas (ver Tabla 2 con el perfil de reacciones adversas y frecuencias por indicación).

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

En los estudios de tratamiento de TEV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue de 15,6 % en el estudio de apixaban frente a warfarina y del 13,3 % en el estudio de apixaban frente a placebo (ver sección 5.1).

### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 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 ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para FANV y tratamiento del TEV respectivamente.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)</b>	<b>Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTEt)</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Anemia	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
Angioedema	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Hemorragia cerebral†	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>		
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>		
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluida hipotensión durante la intervención)	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Epistaxis	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Nauseas	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia de boca	Poco frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	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
Gamma glutamil transferasa elevada	Frecuentes	Frecuentes
Alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Erupción cutánea	Poco frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Eritema multiforme	Muy raras	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		

Hemorragia muscular	Raras	Poco frecuentes
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
Hematuria	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		
Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Sangrado en el sitio quirúrgico	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Sangre oculta en heces positiva	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluido hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de incisión (incluido hematoma en el lugar de incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia traumática	Poco frecuentes	Poco frecuentes

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

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

El uso de apixaban 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 las secciones 4.4 y 5.1).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9 Sobredosis**

Una sobredosis de apixaban 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, transfusión de plasma fresco congelado o administración de un agente reversor para los inhibidores del factor Xa).

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

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

Para situaciones donde se necesite revertir la anticoagulación debido a una situación amenazante para la vida o a sangrado incontrolado, está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa (ver sección 4.4). También puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) ó factor VIIa recombinante. Al final de la infusión fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de apixaban, 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 apixaban.

Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixaban. 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 a un experto en coagulación en caso de sangrados mayores.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción

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

#### Efectos farmacodinámicos

Los efectos farmacodinámicos de apixaban reflejan el mecanismo de acción (inhibición del Factor Xa). Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixaban prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Los cambios observados en estas pruebas de coagulación con el uso de la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. No se recomiendan para evaluar los efectos farmacodinámicos de apixaban. En el ensayo de generación de trombina, apixaban reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.

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

La Tabla 3 a continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario. En pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman apixaban para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,7 veces en la actividad anti-Factor Xa máxima a mínima. En pacientes que toman apixaban para el tratamiento de la TVP y de la EP o prevención de las recurrencias de la TVP y EP, los resultados demuestran una fluctuación menor de 2,2 veces entre los niveles máximos y mínimos.

<b>Tabla 3: Exposición y Actividad anti-Factor Xa en estado estacionario</b>				
	<b>Apix. C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apix. C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>	<b>Actividad Anti-Factor Xa Max de Apix. (UI/ml)</b>	<b>Actividad Anti-Factor Xa Min de Apix. (UI/ml)</b>
	Mediana [Percentil 5/95]			
<i>Prevención del ictus y de la embolia sistémica: FANV</i>				

2,5 mg dos veces al día*	123 [69, 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dos veces al día	171 [91, 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP</i>				
2,5 mg dos veces al día	67 [30, 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dos veces al día	132 [59, 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dos veces al día	251 [111, 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

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

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV)*

En el programa clínico se aleatorizaron un total de 23.799 pacientes (ARISTOTLE: apixaban frente a warfarina, AVERROES: apixaban frente a AAS) incluyendo 11.927 aleatorizados a apixaban. El programa se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y uno o más factores adicionales de riesgo, tales como:

- ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos
- edad  $\geq$  75 años
- hipertensión
- diabetes mellitus
- insuficiencia cardiaca sintomática  $\geq$  Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA)

##### ESTUDIO ARISTOTLE

En el estudio ARISTOTLE se aleatorizaron un total de 18.201 pacientes a un tratamiento doble-cego con 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados [4,7 %], ver sección 4.2) o warfarina (objetivo de INR 2,0-3,0), los pacientes recibieron el principio activo 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 ictus o ataque isquémico transitorio.

En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable primaria de prevención del ictus (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>Apixaban</b> N=9.120 n (%/año)	<b>Warfarina</b> N=9.081 n (%/año)	<b>Cociente de riesgos (95 % IC)</b>	<b>valor-p</b>
Ictus o embolia sistémica	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114

Ictus				
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) (INR 2-3) fue de un 66 %.

Apixaban demostró una reducción del ictus y embolia sistémica en comparación con warfarina a lo largo de los diferentes niveles de TTR; en el cuartil superior de TTR con respecto al centro, el cociente de riesgos de apixaban frente a warfarina fue 0,73 (95 % IC; 0,38; 1,40).

Las variables secundarias principales de sangrado mayor y muerte por cualquier causa se ensayaron en una estrategia jerárquica pre-especificada para controlar el error tipo 1 global en el ensayo. 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). Cuanto mejor es el control en la monitorización del INR, disminuyen los beneficios observados para apixaban en comparación con warfarina en lo relativo a muerte por cualquier causa.

Tabla 5: Variables Secundarias en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio ARISTOTLE

	<b>Apixaban N = 9.088 n (%/año)</b>	<b>Warfarina N = 9.052 n (%/año)</b>	<b>Cociente de riesgos (95 % IC)</b>	<b>valor-p</b>
<b>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
<b>Otras variables</b>				
Muerte por cualquier causa	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarto de miocardio	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

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

† Sangrado no-mayor clínicamente relevante

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

Los resultados de eficacia para los subgrupos pre-especificados, incluyendo el índice CHADS<sub>2</sub>, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ictus 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 ISTH (incluyendo sangrado gastrointestinal superior, inferior y rectal) fue 0,76 %/año con apixaban y 0,86 %/año con warfarina.

Los resultados de sangrado mayor para los grupos pre-especificados, incluyendo el índice CHADS<sub>2</sub>, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ictus 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 apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados [6,4 %], ver sección 4.2) o a AAS. El AAS fue administrado en una dosis diaria de 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %), o 324 mg (6,6 %) a criterio del investigador. Los pacientes recibieron el principio activo de estudio durante una media de 14 meses. La edad media fue de 69,9 años, el índice CHADS2 medio fue 2,0 y el 13,6 % de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio.

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

El ensayo 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 del ictus y embolia sistémica con un perfil de seguridad aceptable.

En el ensayo AVERROES la tasa global de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 1,5 % para apixaban y 1,3 % para AAS.

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

Tabla 6: Resultados de Eficacia en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio AVERROES

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

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

† Variable secundaria

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

Tabla 7: Eventos de Sangrado en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio AVERROES

	<b>Apixaban N = 2.798 n (%/año)</b>	<b>AAS N = 2.780 n (%/año)</b>	<b>Cociente de riesgos (95 % IC)</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)		
Intracranial, 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 Trombosis y Hemostasis (ISTH).

† Sangrado no-mayor clínicamente relevante

### Pacientes con FANV y SCA y/o sometidos a una ICP

AUGUSTUS, un ensayo abierto, aleatorizado, controlado, de diseño factorial 2 por 2, incluyó 4.614 pacientes con FANV que tenían SCA (43 %) y/o se sometieron a una ICP (56 %). Todos los pacientes recibieron terapia de base con un inhibidor de P2Y12 (clopidogrel: 90,3 %) prescrito según el tratamiento de referencia local.

Los pacientes fueron aleatorizados hasta 14 días después del SCA y/o ICP a apixaban 5 mg dos veces al día (2,5 mg dos veces al día si se cumplieron dos o más de los criterios de reducción de dosis; el 4,2 % recibió una dosis más baja) o antagonistas de la vitamina K o bien AAS (81 mg una vez al día) o placebo. La edad media fue de 69,9 años, el 94 % de los pacientes aleatorizados tenían una puntuación CHA2DS2-VASc > 2 y el 47 % tenían una puntuación HAS-BLED > 3. Para los pacientes aleatorizados a antagonistas de la vitamina K, la proporción de tiempo en el rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue del 56 %, con un 32 % de tiempo por debajo del TTR y un 12 % por encima del TTR.

El objetivo principal del estudio AUGUSTUS fue evaluar la seguridad, con una variable primaria de sangrado mayor según clasificación ISTH o sangrado NMCR. En la comparación apixaban versus antagonistas de la vitamina K, la variable primaria de seguridad del sangrado ISTH mayor o sangrado NMCR en el mes 6 se produjo en 241 (10,5 %) y 332 (14,7 %) pacientes en el grupo de apixaban y en el grupo de antagonistas de la vitamina K respectivamente (HR=0,69, IC del 95 %: 0,58; 0,82; de los 2 lados p < 0,0001 para no inferioridad y p < 0,0001 para superioridad). Para los antagonistas de la vitamina K, los análisis adicionales utilizando subgrupos por TTR mostraron que la tasa más alta de sangrado se asoció con el cuartil más bajo del TTR. La tasa de sangrado fue similar entre apixaban y el cuartil más alto del TTR.

En la comparación AAS versus placebo, la variable primaria de seguridad del sangrado ISTH mayor o sangrado NMCR en el mes 6 se produjo en 367 (16,1 %) y 204 (9,0 %) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo respectivamente (HR=1,88, IC 95 %: 1,58; 2,23; p de dos lados <0,0001).

Específicamente, en los pacientes tratados con apixaban, se produjo sangrado mayor o sangrado NMCR en 157 (13,7 %) y 84 (7,4 %) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo respectivamente. En pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K, se produjo sangrado mayor o sangrado NMCR en 208 (18,5 %) y 122 (10,8 %) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo respectivamente.

Se evaluaron otros efectos del tratamiento como un objetivo secundario del estudio, con variables compuestas.

En la comparación de apixaban versus antagonistas de la vitamina K, la variable compuesta de muerte o rehospitalización se produjo en 541 (23,5 %) y 632 (27,4 %) pacientes en el grupo de apixaban y en el grupo de antagonistas de la vitamina K, respectivamente. La variable compuesta de muerte o evento isquémico (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis del stent o revascularización urgente) se produjo en 170 (7,4 %) y 182 (7,9 %) pacientes en el grupo apixaban y en el grupo de antagonistas de la vitamina K, respectivamente.

En la comparación AAS versus placebo, la variable compuesta de muerte o rehospitalización se produjo en 604 (26,2 %) y 569 (24,7 %) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo,

respectivamente. La variable compuesta de muerte o evento isquémico (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis del stent o revascularización urgente) se produjo en 163 (7,1 %) y 189 (8,2 %) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo, respectivamente.

#### P acientes 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 apixaban o a heparina y/o AVK, para la prevención de acontecimientos cardiovasculares. Se realizó cardioversión eléctrica o farmacológica después de 5 dosis de apixaban 5 mg dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados (ver sección 4.2)) o al menos dos horas después de una dosis de carga de 10 mg (o una dosis de carga de 5 mg en los pacientes seleccionados (ver sección 4.2)) si se requería cardioversión temprana. En el grupo de apixaban, 342 pacientes recibieron una dosis de carga (331 pacientes recibieron la dosis de 10 mg y 11 pacientes recibieron la dosis de 5 mg)

No se produjeron ictus (0 %) en el grupo de apixaban (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 apixaban 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 apixaban, 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 apixaban y el grupo tratado con heparina y/o AVK en procedimientos de cardioversión.

#### T ratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP

El programa clínico (AMPLIFY: apixaban frente a enoxaparina/warfarina, AMPLIFY-EXT: apixaban frente a placebo) se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para el tratamiento de la TVP y/o EP (AMPLIFY), y la terapia extendida para la prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la TVP y/o EP (AMPLIFY-EXT).

Ambos estudios fueron ensayos aleatorizados, de grupos paralelos, doble-ciego, multinacionales en pacientes con TVP proximal sintomática o EP sintomática. Las variables clave de seguridad y eficacia fueron evaluadas por un comité ciego independiente.

#### E STUDIO AMPLIFY

En el estudio AMPLIFY un total de 5.395 pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento con apixaban 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de 5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral durante 6 meses, o enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea durante al menos 5 días (hasta conseguir un INR  $\geq$  2) y warfarina (objetivo de 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 los pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje del tiempo medio en el rango terapéutico (INR 2,0-3,0) fue de 60,9. Apixaban mostró una reducción en el TEV sintomático recurrente o muerte relacionada con TEV en los distintos niveles de TTR; en el cuartil más alto de TTR respecto al control de los centros, el riesgo relativo de apixaban vs enoxaparina/warfarina fue de 0,79 (95 % IC; 0,39; 1,61).

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

Tabla 8: Resultados de Eficacia del Estudio AMPLIFY

	<b>Apixaban N=2.609 n (%)</b>	<b>Enoxaparina/ Warfarina N=2.635 n (%)</b>	<b>Riesgo relativo (95 % IC)</b>
TEV o Muerte relacionada con TEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Muerte relacionada con TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV o muerte por cualquier causa	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
TEV o muerte de origen cardiovascular	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
TEV, muerte relacionada con TEV, o sangrado mayor	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

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

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

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

Tabla 9: Resultados de Sangrado en el Estudio AMPLIFY

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

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

### E STUDIO AMPLIFY-EXT

En el estudio AMPLIFY-EXT un total de 2.482 pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con 2,5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral, apixaban 5 mg dos veces al día por vía oral, o placebo durante 12 meses después de completar entre 6 y 12 meses de tratamiento anticoagulante inicial. De éstos, 836 pacientes (33,7 %) participaron en el estudio AMPLIFY antes de incluirse en el estudio AMPLIFY -EXT. La edad media fue de 56,7 años y el 91,7 % de los pacientes aleatorizados padecían eventos de TEV no provocados.

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

Tabla 10: Resultados de Eficacia del Estudio AMPLIFY-EXT

	Apixaban		Placebo (N=829)	Riesgo relativo (95 % IC)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Apix 2,5 mg frente a placebo	Apix 5,0 mg frente a placebo
	n (%)				
TEV recurrente o muerte por cualquier causa	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>‡</sup>
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Muerte por cualquier causa	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
TEV recurrente o muerte relacionada con TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
TEV recurrente o muerte de origen CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
TVP no fatal <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
EP no fatal <sup>†</sup>	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)

<sup>‡</sup> valor-p <0,0001

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

<sup>†</sup> Los sujetos individuales podían experimentar más de un evento y se representados en ambas clasificaciones

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

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

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

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

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

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de ensayos con Apicassa en uno o más subgrupos de la población pediátrica en embolismo venoso y arterial y trombosis (ver sección 4.2 Información sobre el uso en población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de apixaban es aproximadamente del 50 % para dosis de hasta 10 mg. Apixaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) 3 a 4 horas después de tomar el comprimido. La ingesta de alimentos no afecta el AUC ni la  $C_{max}$  de apixaban a dosis de 10 mg. Apixaban puede tomarse con o sin alimentos.

Apixaban 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, apixaban presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida. Los parámetros de exposición de apixaban 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 apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, la exposición fue comparable a la exposición después de administración

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

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

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

### Distribución

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

### Biotransformación y eliminación

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

Apixaban tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida de aproximadamente 12 horas.

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

### 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 AUC que fueron aproximadamente un 32 % superiores y sin diferencia en  $C_{max}$ .

### Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no causó ningún impacto sobre la concentración máxima de apixaban. Se observó un aumento de la exposición de apixaban correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min), o grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de apixaban (AUC) aumentaron el 16, 29 y 44 % respectivamente, comparado con personas con aclaramiento 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 apixaban.

En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de apixaban se incrementó en un 36 % en comparación con el observado en sujetos con función renal normal, cuando se administró una dosis única de 5 mg de apixaban inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixaban, disminuyó en un 14 % el AUC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un aclaramiento de apixaban de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban.

#### Insuficiencia hepática

En un 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 apixaban 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.

#### Sexo

La exposición a apixaban 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 apixaban entre individuos Blancos/Caucásicos, Asiáticos y Negros/Afroamericanos. Los hallazgos de un análisis farmacocinético de población en pacientes que recibieron apixaban fueron generalmente coherentes con los resultados de los ensayos de Fase I.

#### Peso corporal

Comparado con la exposición a apixaban 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 apixaban 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 apixaban y la actividad anti-Factor Xa es a través de un modelo lineal. La relación PK/PD observada en pacientes que recibieron apixaban fue coherente con la relación establecida en individuos sanos.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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 juveniles.

Los principales efectos observados en los ensayos de toxicidad de dosis repetida fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica de apixaban 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.

En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno ( $C_{\max}$  alrededor de 8, AUC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Lactosa anhidra

Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa sódica Laurilsulfato de sodio

Estearato de magnesio (E470b)

#### Cubierta pelicular:

Lactosa monohidrato

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Triacetina

Óxido de hierro amarillo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 14, 20, 28, 56, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres unidos perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 100x1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viartis Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublín 15

Dublín

Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Julio 2020

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

04/2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/>).