FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apobilen 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de apixabán.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 104,4 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, ovalados, con dimensiones de aproximadamente 10.0 mm x 5.2 mm.

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 ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática (≥ 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 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 ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica ≥ 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 apixabán 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

debe basar en factores de riesgo transitorios (p. ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización).

La dosis recomendada de apixabán 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 apixabán 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 Apobilen inmediatamente y continuar con la toma dos veces al día como antes.

Cambio de tratamiento
El cambio de tratamiento de anticoagulantes parenterales a apixabán (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 Apobilen
Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Apobilen, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Apobilen cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea < 2.

Cambio de tratamiento con Apobilen a antagonistas de la vitamina K (AVK)
Cuando cambie el tratamiento con Apobilen a tratamiento con AVK, se debe continuar con la administración de Apobilen durante al menos 2 días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de administración conjunta de Apobilen con AVK, se debe medir el INR antes de la próxima dosis programada de Apobilen. Se debe continuar con la administración conjunta de Apobilen y AVK hasta que el INR sea ≥ 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:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- 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 ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 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, apixabán 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 apixabán, 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 apixabán no está recomendado (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática
Apobilen 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 estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato piruvato transaminasa (GPT)/glutamato oxalacetato transaminasa (GOT) > 2 x LSN o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, Apobilen debe utilizarse con precaución en esta población (ver las secciones 4.4 y 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con Apobilen, 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 apixabán 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 apixabán se puede iniciar o continuar en pacientes con FANV que requieran cardioversión.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

antes de la cardioversión.
Para asegurar una anticoagulación adecuada, a los pacientes que inicien tratamiento con apixabán, 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 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 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 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.

Pacientes con FANV y síndrome coronario agudo (SCA) y/o intervención coronaria percutánea (ICP) La experiencia es limitada en el tratamiento con apixabán 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 apixabán en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles sobre la prevención de tromboembolismos están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral
Apobilen debe ingerirse con agua, con o sin alimentos.

Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de Apobilen 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 Apobilen 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). La sonda debe lavarse con 10 ml agua después de la administración de Apobilen.
Los comprimidos triturados de Apobilen 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- 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 apixabán 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 apixabán en el caso de una hemorragia grave (ver las secciones 4.8 y 4.9).

Aunque el tratamiento con apixabán no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixabán, un ensayo cuantitativo 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 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 apixabán con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.5).

Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos 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 de apixabán con 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 con apixabán.

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 apixabán, 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 apixabán 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 apixabán del 16,4 % por año al 33,1 % por año (ver sección 5.1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En un estudio clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente sin fibrilación auricular, caracterizados por múltiples comorbilidades cardiacas y no cardiacas, 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 apixabán (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 apixabán (ver sección 4.5).

Pacientes con prótesis valvulares cardiacas

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

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) incluyendo apixabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína 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

Apixabán 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.

Apixabán 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.

Apixabán 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 apixabán (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

Interrupción temporal

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo apixabán, 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 apixabán 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

Apixabán 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de apixabán 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 apixabán para el tratamiento de la TVP o EP en pacientes con cáncer, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los beneficios frente a los riesgos (ver también sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixabán 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, apixabán 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 ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixabán, 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 apixabán 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 apixabán 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 (≤ 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

Apixabán 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 x LSN) o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, apixabán debe utilizarse con precaución en esta población (ver sección 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con apixabán, 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 apixabán 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

medicamentos pueden duplicar la exposición a apixabán (ver sección 4.5) o aumentarla aun 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 P-gp

La administración concomitante de apixabán 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 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 P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixabán.

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, apixabán se debe usar con precaución;

- para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar apixabán 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 apixabán. 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

Este medicamento 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 apixabán 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 apixabán y aumentó 1,6 veces la C_{max} media de apixabán.

No se recomienda el uso de apixabán 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 apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixabán 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 apixabán 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

y la C_{max} de apixabán, 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 apixabán, respectivamente.

Inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de apixabán 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 apixabán 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 apixabán. 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, apixabán 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 apixabán 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 apixabán (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 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 P-gp, aumentó el AUC medio y la C_{max} 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. Apixabán 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, dipiridamol, dextrano o sulfinpirazona) o agentes trombolíticos. Como dichos agentes aumentan el riesgo de sangrado, no se recomienda la administración conjunta de estos medicamentos con apixabán (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 AUC medio y la C_{max} 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 AUC o la C_{max} de apixabán.

Efecto de apixabán sobre otros medicamentos

Los ensayos *in vitro* de apixabán no mostraron ningún efecto inhibidor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 > 45 μM) y mostraron un bajo efecto inhibidor sobre la actividad del CYP2C19 (IC50 > 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 P-gp.

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 P-gp, no afectó el AUC ni la C_{max} de digoxina. Por lo tanto, apixabán no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp.

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 AUC o la C_{max} de naproxeno.

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

Carbón activado

La administración de carbón activado reduce la exposición a apixabán (ver sección 4.9).

4.6. Fertilidad, embarazo y 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 (ver sección 5.3).
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de 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 (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 apixabán tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

madre.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de apixabán 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 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 ISTH (incluyendo sangrado GI superior, sangrado GI inferior, y sangrado rectal) con apixabán fue de 0,76 %/año. La incidencia de sangrado intraocular mayor ISTH con apixabán fue 0,18 %/año.

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

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 y < 1/100); raras (≥ 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

Sistema de clasificación de órganos	**Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)**	**Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTEt)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTEt)
Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
Angioedema	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		
Hemorragia cerebral†	Poco frecuentes	Raras
Trastornos oculares		
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares		
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluida hipotensión durante la intervención)	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Epistaxis	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Raras	Raras
Trastornos gastrointestinales		
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
Trastornos hepatobiliares		
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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	Poco frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Eritema multiforme	Muy raras	Frecuencia no conocida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTEt)
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Hemorragia muscular	Raras	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios		
Hematuria	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		
Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Sangrado en el sitio quirúrgico	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias		
Sangre oculta en heces positiva	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
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 “Hermorragia 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 apixabán 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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Una sobredosis de apixabán puede producir un riesgo más elevado de sangrado. En caso de producirse

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 apixabán 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 apixabán redujo la AUC media de apixabán en un 50 % y 27 % respectivamente, y no tuvo impacto en la C_{max}. La semivida de eliminación de apixabán disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixabán 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.

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 apixabán, 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 apixabán. 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 a un experto en coagulación en caso de sangrados mayores.

La hemodiálisis disminuyó el AUC 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 tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixabán.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos 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 antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixabán inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protrombinasa. Apixabán no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria sino que 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 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 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 el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Los cambios

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

Tabla 3: Exposición y actividad anti-factor Xa en estado estacionario

	Apix. C_{max} (ng/ml)	**Apix. C_{min} (ng/ml)**	**Actividad anti-Factor Xa max de Apìx. (UI/ml)**	**Actividad anti-Factor Xa min de Apìx. (UI/ml)**
	Mediana [percentil 5/95]			
Prevención del ictus y de la embolia sistémica: FANV				
2,5 mg dos veces al día*	123 [69, 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dos veces al día	171 [91, 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP				
2,5 mg dos veces al día	67 [30, 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dos veces al día	132 [59, 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dos veces al día	251 [111, 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

Aunque el tratamiento con apixabán no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixabán, un ensayo cuantitativo anti-Factor Xa calibrado 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 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: apixabán frente a warfarina, AVERROES: apixabán frente a AAS) incluyendo 11.927 aleatorizados a apixabán. El programa se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixabán para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y uno o más factores adicionales de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

riesgo, tales como:

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

Eestudio ARISTOTLE

En el estudio ARISTOTLE se aleatorizaron un total de 18.201 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 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 $CHADS_2$ medio fue 2,1; y el 18,9 % de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio.

En el estudio, apixabán 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

	Apixabán N = 9.120 n (%/año)	**Warfarina N = 9.081 n (%/año)**	**Cociente de riesgos (95 % IC)**	**valor-p**
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 %.

Apixabán 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 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 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 apixabán 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

	Apixabán N = 9.088 n (%/año)	**Warfarina N = 9.052 n (%/año)**	**Cociente de riesgos (95 % IC)**	**valor-p**
Sangrado				
Mayor*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 apixabán y 2,6 % para warfarina.

Los resultados de eficacia para los subgrupos pre-especificados, incluyendo el índice $CHADS_2$, 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 apixabán y 0,86 %/año con warfarina.

Los resultados de sangrado mayor para los grupos pre-especificados, incluyendo el índice $CHADS_2$, 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 apixabán 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 $CHADS_2$ medio fue 2,0 y el 13,6 % de los pacientes habían sufrido previamente un ictus 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 $CHADS_2 = 1$ 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 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 del ictus 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 AAS.

En el estudio, apixabán 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

	Apixabán N = 2.807 n (%/año)	**AAS N = 2.791 n (%/año)**	**Cociente de riesgos (95 % IC)**	**valor-p**
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 1 global en el ensayo

† Variable secundaria

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

Tabla 7: Eventos de sangrado en pacientes con fibrilación auricular en el estudio AVERROES

	Apixabán N = 2.798 n (%/año)	**AAS N = 2.780 n (%/año)**	**Cociente de riesgos (95 % IC)**	**valor-p**
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 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 apixabán 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 10 % 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 CHA_2DS_2-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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sangrado mayor según clasificación ISTH o sangrado NMCR. En la comparación apixabán 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 apixabán 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 apixabán 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 apixabán, 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 apixabán 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 apixabán 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 apixabán 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.

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 apixabán 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 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 cardioversion.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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.

Estudio AMPLIFY
En el estudio AMPLIFY un total de 5.395 pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento con apixabán 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de 5 mg de apixabán 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 ≥ 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. Apixabán 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 apixabán vs 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 adjudicado (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte relacionada 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 (95 % IC)**
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 apixabán 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (95 % IC)**
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 apixabán cuando se compara con el grupo de enoxaparina/warfarina. Se produjo sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado en 6 (0,2 %) pacientes tratados con apixabán y 17 (0,6 %) 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, apixabán 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 apixabán 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

	Apixabán	**Apixabán**	**Placebo**	**Riesgo relativo (95 % IC)**	
	2,5 mg (N = 840)	**5,0 mg (N = 813)**	**(N = 829)**	**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)[¥]	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 de origen CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

TVP no fatal†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
EP no fatal†	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 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)

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

La eficacia de apixabán 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 apixabán 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 apixabán 2,5 mg dos veces al día y placebo (ver Tabla 11).

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

	Apixabán	**Apixabán**	**Placebo**	**Riesgo relativo (95 % IC)**	
	2,5 mg (N = 840)	**5,0 mg** (N = 811)	(N = 826)	**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 apixabán dos veces al día, no hubo en los pacientes tratados con la dosis de 2,5 mg de apixabán dos veces al día y en 1 (0,1 %) paciente tratado con placebo.

Población pediátrica

No existe indicación pediátrica autorizada (ver sección 4.2).

Prevención de TEV en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda o linfoma linfoblástico (LLA, LL)

En el estudio PREVAPIX-ALL, un total de 512 pacientes de ≥ 1 a < 18 años de edad con LLA o LL de diagnóstico reciente, tratados con quimioterapia de inducción consistente en asparaginasa administrada a través de un dispositivo de acceso venoso central permanente, fueron aleatorizados 1:1 a tromboprofilaxis abierta con apixabán o tratamiento de referencia (sin anticoagulación sistémica).
Apixabán se administró de acuerdo con una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal, con el fin de producir exposiciones comparables a las observadas en adultos que recibieron 2,5 mg dos veces al día (ver Tabla 12). Apixabán se administró como comprimido de 2,5 mg, comprimido de 0,5 mg o

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

como solución oral de 0,4 mg/ml. La mediana de la duración de la exposición en el grupo de apixabán fue de 25 días.

Tabla 12: Pauta posológica de apixabán en el estudio PREVAPIX-ALL

Rango de peso	Pauta de tratamiento
De 6 a < 10,5 kg	0,5 mg dos veces al día
De 10,5 a < 18 kg	1 mg dos veces al día
De 18 a < 25 kg	1,5 mg dos veces al día
De 25 a < 35 kg	2 mg dos veces al día
≥ 35 kg	2,5 mg dos veces al día

La variable primaria de eficacia estuvo compuesta por trombosis venosa profunda sintomática y asintomática no fatal, embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral y muerte relacionada con tromboembolismo venoso. La incidencia de la variable primaria de eficacia fue de 31 (12,1 %) en el grupo de apixabán frente a 45 (17,6 %) en el grupo de tratamiento de referencia. La reducción del riesgo relativo no fue significativa.

Las variables de seguridad se determinaron según los criterios de la ISTH. La variable primaria de seguridad, el sangrado mayor, se produjo en el 0,8 % de los pacientes de cada grupo de tratamiento. El sangrado NMCR se produjo en 11 pacientes (4,3 %) en el grupo de apixabán y en 3 pacientes (1,2 %) en el grupo de tratamiento de referencia. El evento de sangrado NMCR más común que contribuyó a la diferencia entre tratamientos fue la epistaxis de intensidad leve a moderada. Se produjeron eventos de sangrado menor en 37 pacientes del grupo de apixabán (14,5 %) y en 20 pacientes (7,8 %) del grupo de tratamiento de referencia.

Prevención de tromboembolismo (TE) en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita o adquirida
SAXOPHONE fue un estudio comparativo multicéntrico, abierto y aleatorizado 2:1 de pacientes de 28 días a < 18 años de edad con cardiopatía congénita o adquirida que necesitan anticoagulación. Los pacientes recibieron apixabán o tratamiento de referencia en tromboprofilaxis con un antagonista de la vitamina K o heparina de bajo peso molecular. Apixabán se administró de acuerdo con una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal, con el fin de producir exposiciones comparables a las observadas en adultos que recibieron una dosis de 5 mg dos veces al día (ver Tabla 13). Apixabán se administró como comprimido de 5 mg, comprimido de 0,5 mg o como solución oral de 0,4 mg/ml. La media de la duración de la exposición en el grupo de apixabán fue de 331 días.

Tabla 13: Pauta posológica de apixabán en el estudio SAXOPHONE

Rango de peso	Pauta de tratamiento
De 6 a < 9 kg	1 mg dos veces al día
De 9 a < 12 kg	1,5 mg dos veces al día
De 12 a < 18 kg	2 mg dos veces al día
De 18 a < 25 kg	3 mg dos veces al día
De 25 a < 35 kg	4 mg dos veces al día
≥ 35 kg	5 mg dos veces al día

La variable primaria de seguridad, compuesta por sangrado mayor y NMCR adjudicado y definido por la ISTH, se produjo en 1 (0,8 %) de los 126 pacientes del grupo de apixabán y en 3 (4,8 %) de los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

62 pacientes del grupo de tratamiento de referencia. Las variables secundarias de seguridad de los eventos de sangrado mayor, NMCR y todos los eventos de sangrado fueron similares en los dos grupos de tratamiento. La variable secundaria de seguridad de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos, intolerabilidad o sangrado se notificó en 7 (5,6 %) sujetos del grupo de apixabán y en 1 (1,6 %) sujeto del grupo de tratamiento de referencia. Ningún paciente experimentó tromboembolismo en los dos grupos de tratamiento. No hubo muertes en ninguno de los grupos de tratamiento.

Este estudio fue diseñado prospectivamente para describir la eficacia y seguridad debido a la baja incidencia esperada de eventos de TE y sangrado en esta población. Debido a la baja incidencia observada de TE en este estudio, no se pudo establecer una valoración definitiva de riesgo-beneficio.

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de ensayos para el tratamiento del tromboembolismo venoso con apixabán en uno o más subgrupos de la población pediátrica (ver sección 4.2 Información sobre el uso en población pediátrica).

5.2. 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_{max}) 3 a 4 horas después de tomar el comprimido. La ingesta de alimentos no afecta el AUC ni la C_{max} 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 ≥ 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 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 apixabán 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 apixabán 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 apixabán.

Teniendo en cuenta el predecible perfil farmacocinético de apixabán proporcional a la dosis, los resultados de biodisponibilidad obtenidos 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 (Vss) es de aproximadamente 21 litros.

Biotransformación y eliminación

Apixabán tienen 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 total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y no clínicos, respectivamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Apixabán 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. 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 principio activo en el plasma humano y no hay presencia de metabolitos activos circulantes Apixabán 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 apixabán. Se observó un aumento de la exposición de apixabán 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 apixabán (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 apixabán.

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

Insuficiencia hepática

En un estudio 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.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

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 embriofetal, 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 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.

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
Celulosa, microcristalina (PH 102) (E460)
Croscarmelosa sódica
Laurilsulfato de sodio
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular:
Hipromelosa (E464)
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PCTFE/PVC//aluminio con 10, 14, 20, 28, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Novalie Pharma S.L.
C/ Bélgica 64,
05004 – Ávila
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.719

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

Julio 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2023

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios