

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PIXAR

### COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

### (APIXABÁN)

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de PIXAR (APIXABÁN) 2,5 mg contiene:

Apixabán 2,50 mg. Excipientes (c.s.): Lactosa monohidrato/Celulosa, Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato de sodio, Estearato de Magnesio, Óxido de hierro amarillo, agua purificada csp., Hipromelosa, Dióxido de titanio, Triacetina.

Cada comprimido recubierto de PIXAR (APIXABÁN) 5,0 mg contiene:

Apixabán 5,00 mg. Excipientes (c.s.): Lactosa monohidrato/Celulosa, Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato de sodio, Estearato de Magnesio, Óxido de hierro rojo, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Triacetina.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antitrombótico, inhibidor directos del factor Xa.

Código ATC: B01AF02

#### INDICACIONES

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

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

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y de embolia pulmonar (EP), y prevención de recurrencias de TVP y de EP en pacientes adultos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

## DESCRIPCIÓN

La denominación común internacional (DCI) de la sustancia activa es apixabán, y su nombre químico es 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il) fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3- carboxamida.

El apixabán es un polvo entre blanco y amarillo pálido. A un pH fisiológico (1,2 – 6,8), el apixabán no se ioniza; su solubilidad acuosa en todo el rango de pH fisiológico es de aproximadamente 0,04 mg/mL.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### *Mecanismo de acción*

El apixabán es un inhibidor potente, reversible, directo y altamente selectivo del sitio activo del Factor Xa cuando es administrado por vía oral. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. El apixabán inhibe el Factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad de protrombinasa. El apixabán no tiene efecto directo en la agregación plaquetaria, pero inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por trombina. Al inhibir el Factor Xa, el apixabán impide la generación de trombina y el desarrollo de trombos. Estudios preclínicos de apixabán en modelos animales han demostrado eficacia antitrombótica en prevención de trombosis arterial y venosa, en dosis que preservaban la hemostasia.

### *Propiedades farmacodinámicas*

Los efectos farmacodinámicos de apixabán reflejan el mecanismo de acción (inhibición del FXa). Debido a la inhibición del FXa, apixabán prolonga los parámetros de las pruebas de coagulación tales como tiempo de protrombina (PT), RIN y tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT<sub>a</sub>). Los cambios que se observan en esas pruebas de coagulación con la dosis terapéutica prevista son pequeños y están sujetos a gran variabilidad. No se recomienda basar en ellos la evaluación de los efectos farmacodinámicos de apixabán. En el ensayo de generación de trombina, apixabán reduce el potencial de trombina endógena, una medida de generación de trombina en plasma humano. El apixabán muestra también actividad anti-FXa, como se evidenció con la reducción de la actividad enzimática del Factor Xa en varios kits comerciales anti-FXa; sin embargo, los resultados difieren entre los kits. Los datos de estudios clínicos se encuentran solamente disponibles para el estudio cromogénico de heparina Rotachrom. La actividad anti-FXa guarda una estrecha relación directa, lineal con la concentración plasmática de apixabán, de modo que alcanza valores máximos cuando apixabán alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas. La relación entre la concentración plasmática de apixabán y la actividad anti-FXa es aproximadamente lineal en un amplio intervalo de dosis de apixabán.

La Tabla 1 a continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación. En pacientes que toman apixabán para prevención de TEV después de cirugía

de reemplazo de cadera o rodilla, los resultados demuestran una fluctuación menor de 1,6 veces en la actividad anti-FXa de pico a valle.

En pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman apixabán para prevención de ACV y de 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 tratamiento de TVP y de EP o prevención de recurrencias de TVP y EP, los resultados muestran una fluctuación menor de 2,2 veces entre los niveles máximos y mínimos.

Tabla 1: Exposición y Actividad anti-Factor Xa en estado estacionario

	Apixabán Cmáx (ng/mL)	Apixabán Cmin (ng/mL)	Actividad Anti-Xa Máx de Apixabán (IU/mL)	Actividad Anti-Xa Mín de Apixabán (IU/mL)
	Mediana [Percentil 5/95]			
<i>Prevención de TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla</i>				
2,5 mg dos veces al día	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Prevención de ACV y de 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 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.

Aunque el tratamiento con apixabán no requiere vigilancia sistemática de la exposición, el estudio cuantitativo de anti-FXa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en que el conocimiento de la exposición a apixabán puede ayudar a fundamentar decisiones clínicas; ej., sobredosis y cirugía de urgencia.

## Propiedades Farmacocinéticas

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de apixabán es aproximadamente 50% para dosis de hasta 10 mg. El apixabán se absorbe rápidamente con concentraciones máximas (Cmáx) que aparecen de 3 a 4 horas después de la ingesta del comprimido. La ingesta con alimentos no afecta el ABC ni la Cmáx de apixabán en la dosis de 10 mg. El apixabán puede tomarse con o sin alimentos.

El apixabán demuestra una farmacocinética lineal con aumentos proporcionales de dosis, en exposición a dosis orales de hasta 10 mg. En dosis de  $\geq 25$  mg, el apixabán muestra una absorción limitada por la disolución con reducción de biodisponibilidad. Los parámetros de exposición a apixabán muestran variabilidad baja a moderada, que se expresa en una variabilidad intrasujeto y entre sujetos  $\sim 20\%$  CV y  $\sim 30\%$  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 ABC fueron 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 glucosa al 5% en agua (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 proteínas plasmáticas es de aproximadamente 87% en seres humanos. El volumen de distribución ( $V_{ss}$ ) aproximado es de 21 litros.

### *Biotransformación y eliminación*

El apixabán se elimina por diversas vías. De la dosis de apixabán administrada a seres humanos, cerca de 25% se recuperó en forma de metabolitos, en su mayor parte en las heces. La excreción renal de apixabán representa alrededor de 27% de la depuración total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en estudios clínicos y no clínicos, respectivamente.

El apixabán tiene una depuración total cercana a 3,3 L/h y una vida media de aproximadamente 12 horas. La O-desmetilación y la hidroxilación en la fracción 3-oxopiperidinilo son los sitios principales de biotransformación. El apixabán es metabolizado principalmente vía CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2J2. El apixabán intacto es el principal componente encontrado en el plasma humano sin metabolitos circulantes activos presentes. El apixabán es un sustrato de las proteínas de transporte denominadas P-gp y proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP).

### *Insuficiencia renal*

La concentración máxima de apixabán no se vio afectada en disfunción renal. La exposición a apixabán aumentó en correlación con la disminución de función renal, según se evaluó por depuración medida de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 51-80 mL/min), moderada (clearance de creatinina de 30-50 mL/min) y grave (clearance de creatinina de 15-29 mL/min), las concentraciones plasmáticas (ABC) de apixabán aumentaron 16%, 29% y 44%, respectivamente, en comparación con personas con clearance de creatinina normal. La disfunción renal no tuvo efecto evidente en la relación entre concentración plasmática de apixabán y actividad anti-FXa.

En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el ABC de apixabán se incrementó en 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 hemodiálisis. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixabán, disminuyó el ABC en 14% en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un clearance 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 que comparaba 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, puntaje Child-Pugh A 5 (n = 6) y puntaje 6 (n = 2), y 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh B 7 (n = 6) y puntaje 8 (n = 2) versus 16 sujetos control sanos, la farmacocinética y la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de apixabán no sufrieron alteraciones en los sujetos con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-Factor Xa y en la RIN fueron similares entre los sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada y los sujetos sanos.

### *Pacientes de edad avanzada*

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

### *Género*

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

### *Origen étnico y raza*

En general, los estudios de Fase I no mostraron ninguna diferencia perceptible en la farmacocinética de apixabán entre sujetos blancos o caucásicos, asiáticos y negros o afroamericanos. Los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional en pacientes que recibieron apixabán concordaron con los resultados de Fase I.

#### *Peso corporal*

En comparación con la exposición a apixabán en sujetos con peso corporal de 65 a 85 kg, el peso corporal > 120 kg se vio vinculado a una exposición aproximadamente 30% menor, y el peso corporal < 50 kg, a una exposición aproximadamente 30% mayor.

#### *Relación entre farmacocinética y farmacodinamia*

Se ha evaluado la relación farmacocinética y farmacodinámica (PK-PD) entre la concentración plasmática de apixabán y varios objetivos PD (actividad anti-FXa, RIN, PT, PTTa) después de la administración de un amplio rango de dosis (0,5 a 50 mg). La relación entre la concentración plasmática de apixabán y la actividad de antifactor Xa se describió mejor mediante un modelo lineal. La relación PK-PD observada en pacientes que recibieron apixabán coincidió con la establecida en sujetos sanos.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

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

Los médicos pueden considerar los beneficios potenciales de la anticoagulación precoz para profilaxis de TEV, así como también los riesgos de sangrado postquirúrgico al decidir el momento de la administración dentro de este lapso.

#### *En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera:*

La duración recomendada de tratamiento es 32 a 38 días.

#### *En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla:*

La duración recomendada de tratamiento es 10 a 14 días.

*Prevención de ACV y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV)*

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

*Reducción de dosis*

La dosis recomendada de apixabán es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características:

edad  $\geq$  80 años, peso corporal  $\leq$  60 kg, o creatinina sérica  $\geq$  1,5 mg/dL (133 micromoles/L).

El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

*Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP*

La dosis recomendada de apixabán para el tratamiento de TVP aguda y el tratamiento de EP es 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 de tratamiento (como mínimo 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p.ej. cirugía reciente, traumatismo, inmovilización).

La dosis recomendada de apixabán para prevención de recurrencias de TVP y de EP es 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Cuando esté indicada prevención de recurrencias de TVP y de 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 que se muestra a continuación (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
Tratamiento de 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 recurrencias de 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 de tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio de tratamiento versus riesgo de hemorragia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

### *Dosis omitidas*

Si deja de tomar una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente APIXABÁN y luego continuar su régimen anterior dos veces al día.

### *Cambio de tratamiento*

Se puede realizar cambio de tratamiento de anticoagulantes parenterales a apixabán (y viceversa) en la próxima dosis programada (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

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

Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de vitamina K (AVK) a APIXABÁN, discontinúe el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e inicie tratamiento con APIXABÁN cuando el Rango Internacional Normalizado (RIN) sea  $< 2$ .

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

Cuando cambie el tratamiento con APIXABÁN a tratamiento con AVK, continúe con la administración de APIXABÁN durante al menos dos días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de co-administración de APIXABÁN con AVK, mida el RIN antes de la próxima dosis programada de APIXABÁN. Continúe la coadministración de APIXABÁN y AVK hasta que el RIN sea  $\geq 2,0$ .

### *Insuficiencia renal*

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

Para prevención de TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla (únicamente para 2,5 mg). No se requiere ajuste de dosis.

Para tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y de EP, no es necesario un ajuste de dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Para prevención de ictus y 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 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).



En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 mL/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas):

Para prevención de TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y de EP, apixabán se debe usar con precaución.

Para la prevención de ACV y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes deben recibir una dosis menor de apixabán, 2,5 mg dos veces al día.

En pacientes con clearance de creatinina < 15 mL/min o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda apixabán (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

#### *Insuficiencia hepática*

APIXABÁN está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de relevancia clínica (ver CONTRAINDICACIONES).

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (alanino aminotransferasa [ALT]/aspartato transaminasa [AST] > 2 x límite superior de lo normal [ULN]) o bilirrubina total  $\geq 1,5$  x ULN fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe usar APIXABÁN con precaución en esta población (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Antes de iniciar el tratamiento con APIXABÁN, se debe medir función hepática.

#### *Peso corporal*

Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de TVP y EP - No es necesario ajustar la dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver Reducción de dosis).

### *Género*

No es necesario ajustar la dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

### *Pacientes de edad avanzada*

Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de TVP y EP - No es necesario ajustar la dosis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver Reducción de dosis).

### *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, deben administrarse al menos 5 dosis de apixabán 5 mg dos veces al día antes de la cardioversión durante al menos 2,5 días (2,5 mg dos veces al día en pacientes que cumplen las condiciones de reducción de dosis [ver Reducción de dosis e Insuficiencia Renal]) para asegurar una anticoagulación adecuada (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

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. El régimen de dosificación 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 Reducción de dosis e Insuficiencia Renal). La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

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.

### *Población pediátrica*

No se han establecido la seguridad y la eficacia de APIXABÁN en pacientes menores de 18 años de edad. No hay información disponible a la fecha.

### *Forma de administración*

Para administración oral.

APIXABÁN se debe tragar con agua, con o sin alimentos.

Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de APIXABÁN se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5% en agua (G5A), o jugo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas). Como alternativa, los comprimidos de APIXABÁN se pueden triturar y disolver en 60 mL de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

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

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Sangrado activo de relevancia clínica.
- Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de relevancia clínica (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).
- Lesión o patología si se considera que supone riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente; hemorragia intracraneal reciente; sospecha o diagnóstico de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas (UFH), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN) o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso o arterial central (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, se debe estar muy atento a la aparición de cualquier signo de sangrado en el paciente que toma APIXABÁN. Se recomienda usar con precaución en situaciones clínicas que aumentan el riesgo de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de APIXABÁN si se produce hemorragia grave (ver REACCIONES ADVERSAS y SOBREDOSIFICACION).

Aunque el tratamiento con apixabán no requiere un monitoreo rutinario de su exposición, un estudio cuantitativo anti-Factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixabán permita ayudar en la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).

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 CONTRAINDICACIONES).

El uso concomitante de APIXABÁN con agentes antiplaquetarios aumenta el riesgo de sangrado.

Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs), o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico.

Después de una cirugía, el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria junto con APIXABÁN no está recomendado (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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 incremento las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixabán, de un 1,8% al año a un 3,4% al año, y aumento el riesgo de sangrado con respecto al de Warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año. En este ensayo clínico, hubo un uso limitado (2,1%) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios.

En un estudio clínico en pacientes de alto riesgo tras síndrome coronario agudo, 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 ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) para apixabán (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ACV isquémico agudo

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

#### Pacientes con prótesis valvulares cardíacas

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

#### Pacientes con síndrome antifosfolípido

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 antifosfolípido. 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 debe discontinuarse 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 debe discontinuarse 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 puede retrasarse la cirugía o los procedimientos invasivos, deben tomarse las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado debe sopesarse con respecto a la urgencia de la intervención.

APIXABÁN debe reiniciarse tan pronto como sea posible luego del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION, Cardioversión).

#### 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.

#### Punción o anestesia raquídea o epidural

Cuando se emplea anestesia neuraxial (anestesia raquídea o epidural) o se realiza punción raquídea (lumbar) o epidural, los pacientes tratados con agentes antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas están en riesgo de desarrollar un hematoma epidural o raquídeo que puede ocasionar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos puede aumentar con el uso posoperatorio de catéteres epidurales permanentes o el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse por lo menos 5 horas antes de la primera dosis de APIXABÁN. El riesgo puede aumentar también con la punción epidural o raquídea traumática o repetida. La aparición de signos y síntomas de deterioro neurológico debe ser estrictamente monitoreado (p. ej., entumecimiento o debilidad de las piernas, disfunción del intestino o la vejiga).

Ante cualquier deterioro neurológico, se requerirá diagnóstico y tratamientos urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico deberá ponderar los riesgos y beneficios posibles en pacientes que reciben o recibirán tratamiento anticoagulante con fines de trombopprofilaxis.

No existe experiencia clínica sobre el uso del apixabán con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de que exista dicha necesidad y de acuerdo con los datos de farmacocinética (PK), debe transcurrir un intervalo de 20 a 30 horas (es decir, 2x vida media) entre la última dosis de apixabán y la extracción del catéter, y se debe omitir al menos una dosis antes de retirar el catéter. La siguiente dosis de apixabán se puede administrar al menos 5 horas después de retirar el catéter. Al igual que con todos los nuevos anticoagulantes orales, la experiencia con el bloqueo neuraxial es limitada; por lo tanto, se recomienda suma precaución al usar apixabán ante la presencia del bloqueo neuraxial.

Pacientes con EP termodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar.

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

#### Pacientes con cáncer activo

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

#### Pacientes con insuficiencia renal

La limitada cantidad de datos clínicos indica que las concentraciones plasmáticas de apixabán se incrementan en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min), lo que puede llevar un riesgo aumentado de sangrado. Para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, 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 (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Para la prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV) los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) y pacientes que presenten dos de las siguientes características: 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 apixabán, de 2,5 mg administrados dos veces al día (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

En pacientes con clearance de creatinina  $< 15$  ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixabán no está recomendado (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

#### Pacientes de edad avanzada

Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

También la administración conjunta de APIXABÁN con ácido acetilsalicílico 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 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

#### Pacientes con insuficiencia hepática

APIXABÁN está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica (ver CONTRAINDICACIONES).

No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Se excluyo de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT

>2xLSN) o bilirrubina total  $\geq 1,5$ xLSN. Por tanto, APIXABÁN debe utilizarse con precaución en esta población (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Propiedades Farmacocinéticas). Antes de iniciar el tratamiento con APIXABÁN, se debe medir la función hepática.

#### Recomendaciones de uso

1. La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.
2. Debido a que estos fármacos no cuentan aun con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).
3. Advertir a sus pacientes acerca de:
  - La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
  - Signos y síntomas de alarma y cuando es necesario solicitar la atención de un profesional.
  - La necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos o cualquier personal de la salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.
  - Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.
4. No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.
5. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia
6. Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

Interacción con inhibidores tanto del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la glucoproteína P (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 del VIH (ej., ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición al apixabán (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción) o aumentarla aún más ante la presencia de factores adicionales que aumentan la exposición al apixabán (p. ej., insuficiencia renal grave).

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

El uso concomitante de APIXABÁN con inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) 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 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción):

- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ACV 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.

#### Cirugía de fractura de cadera

No se ha evaluado en estudios clínicos la eficacia y seguridad del uso del apixabán en pacientes que se someten a una cirugía no electiva de fractura de cadera. Por tanto, no es recomendable en estos pacientes. Parámetros de laboratorio

Los resultados de las pruebas de coagulación (p. ej., tiempo de protrombina [PT], Relación Normalizada Internacional [RIN] y tiempo de tromboplastina parcial activada [PTTa]) se modifican de acuerdo con el mecanismo de acción del apixabán. Los cambios que se observan en estas pruebas con la dosis terapéutica prevista son pequeños y están sujetos a una gran variabilidad (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).

#### Información sobre excipientes

APIXABÁN contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes que tengan problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa.

## INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

### Inhibidores de CYP3A4 y P-gp

La administración concomitante de apixabán con ketoconazol (400 mg una vez al día), un potente inhibidor de CYP3A4 y de P-gp, aumentó dos veces la media del ABC de apixabán y un aumento de 1,6 veces en la media de  $C_{máx}$  de apixabán. No se recomienda el uso de APIXABÁN en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes tanto de CYP3A4 como de P-gp, como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de proteasa de VIH (p. ej., ritonavir) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

### Inductores de CYP3A4 y P-gp

La administración concomitante de apixabán con rifampicina, inductor potente tanto de CYP3A4 como de P-gp, originó una disminución aproximada de 54% y 42%, respectivamente, en los valores medios del ABC y la  $C_{máx}$  de apixabán. El uso concomitante de apixabán con otros inductores potentes de CYP3A4 y P-gp (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) puede causar una disminución en la concentración plasmática de apixabán. No es necesario ajustar la dosis de apixabán durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto de CYP3A4 como de P-gp, apixabán se debe utilizar con precaución para prevención de TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para prevención de ACV y embolia sistémica en pacientes con FANV y para prevención de recurrencias de TVP y de EP.

No se recomienda apixabán para el tratamiento de TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto de CYP3A4 como de

P-gp, ya que la eficacia se puede ver comprometida (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Anticoagulantes, Inhibidores de agregación plaquetaria, ISRSs, IRSNs y AINEs

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

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

Cuando se administró apixabán junto con 325 mg de ácido acetilsalicílico, una vez al día, no se observaron interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes.

La coadministración de apixabán con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico (75 mg y 162 mg, respectivamente, una vez al día), o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en estudios de Fase 1 no mostró un aumento importante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado, ni mayor inhibición de agregación plaquetaria ni en las pruebas de coagulación (PT, RIN y PTTa), en comparación con la administración de medicamentos antiplaquetarios sin apixabán. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, RIN, y PTTa) fue consistente con los efectos de apixabán solo.

El naproxeno (500 mg), inhibidor de P-gp, aumentó 1,5 y 1,6 veces los valores de la media de ABC y la C<sub>máx</sub> de apixabán, respectivamente. Aumentos esperables en los valores de las pruebas de coagulación fueron observados para apixabán. No se observó cambio en el efecto del naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por el ácido araquidónico, ni se observó prolongación del tiempo de sangrado de relevancia clínica después de coadministración de apixabán y naproxeno.

A pesar de estos resultados, algunas personas pueden mostrar una respuesta farmacodinámica más intensa cuando se coadministran agentes antiplaquetarios con apixabán. Se debe usar APIXABÁN con precaución cuando se coadministra con ISRSs, IRSNs o AINEs (incluido ácido acetilsalicílico) porque estos medicamentos generalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se informó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la triple combinación de apixabán, ácido acetilsalicílico y clopidogrel en un estudio clínico con pacientes con síndrome coronario agudo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). No se recomienda la coadministración de medicamentos relacionados con sangrado grave y APIXABÁN, tales como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (p. ej., clopidogrel), dipyridamol, dextrano y sulfinpirazona.

Otros tratamientos concomitantes

No se observó interacción farmacocinética ni farmacodinámica de relevancia clínica cuando se coadministró apixabán con atenolol o famotidina. La administración concomitante de apixabán 10 mg, con atenolol 100 mg, no tuvo efecto de relevancia clínica en la farmacocinética de apixabán.

Después de la administración concomitante de los dos medicamentos, los valores de la media de ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de apixabán fueron 15% y 18% más bajos que cuando se administra solo. La administración de 10 mg de apixabán con 40 mg de famotidina no tuvo efecto en el ABC ni la  $C_{m\acute{a}x}$  de apixabán.

#### Efectos de apixabán en otros productos farmacéuticos

Los estudios in vitro de apixabán mostraron ausencia de efecto inhibitorio en la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) y efecto inhibitorio débil en la actividad de CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) en concentraciones que son significativamente mayores que las concentraciones plasmáticas máximas que se observan en seres humanos. El apixabán no indujo CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4/5 en concentraciones de hasta 20  $\mu M$ . Por lo tanto, no es de esperar que apixabán altere la depuración metabólica de los medicamentos coadministrados que metabolizan esas enzimas. El apixabán no es un inhibidor importante de P-gp.

En estudios efectuados en sujetos sanos, como se describe a continuación, el apixabán no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno ni atenolol.

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

*Naproxeno:* La coadministración de dosis únicas de apixabán (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE de uso frecuente, no tuvo efecto en el ABC ni la  $C_{m\acute{a}x}$  de naproxeno.

*Atenolol:* La coadministración de una dosis única de apixabán (10 mg) y atenolol (100 mg), un betabloqueante de uso frecuente no alteró la farmacocinética de atenolol.

#### Carbón activado

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

#### CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y ALTERACIONES DE LA FERTILIDAD

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, de acuerdo con estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, poder carcinógeno, fertilidad y desarrollo embrionario fetal, y toxicidad en animales jóvenes.

Los efectos principales observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica de apixabán en los parámetros de coagulación de la sangre. En los estudios de toxicidad, el aumento de la tendencia al sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo, dado que esto se puede atribuir a una sensibilidad menor de las especies no clínicas en comparación con seres humanos, este resultado debe interpretarse con precaución cuando se lo extrapola a los seres humanos.

En los estudios con animales a los que se les administro apixabán no se observaron efectos sobre la fertilidad.

#### Embarazo

No existen datos sobre el uso de apixabán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos de toxicidad reproductiva. No es recomendable usar apixabán durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Datos obtenidos en animales indican que apixabán se excreta en la leche. En la leche de ratas, se encontró una relación alta entre la leche y el plasma materno (C<sub>máx</sub> de aproximadamente 8, ABC de aproximadamente 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede descartar que exista algún riesgo en los recién nacidos y lactantes.

Debe tomarse la decisión de interrumpir el amamantamiento o suspender o evitar el tratamiento con apixabán.

#### EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

APIXABÁN tiene una influencia insignificante o nula en la capacidad para conducir y operar maquinaria.

#### REACCIONES ADVERSAS

##### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de apixabán se ha investigado en 7 estudios clínicos fase III incluyendo más de 21.000 pacientes. Más de 5.000 pacientes fueron incluidos en estudios de prevención de TEV, más de 11.000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de TEV, con una media de exposición total de 20 días, 1,7 años y 221 días respectivamente (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

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

En estudios de prevención de TEV, en total 11% de los pacientes tratados con apixabán, 2,5 mg dos veces al día presentó reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixabán fue 10% en los estudios de apixabán versus enoxaparina. En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixabán fue

24,3% en el estudio de apixabán versus Warfarina, 9,6% en el estudio de apixabán versus ácido acetilsalicílico.

En el estudio de apixabán versus warfarina la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor según ISTH (incluyendo sangrado del tracto gastrointestinal superior, tracto gastrointestinal inferior, y sangrado rectal) fue 0,76%/año con apixabán. La incidencia de sangrado ocular mayor según ISTH fue 0,18%/año con apixabán.

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

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en la Tabla a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas (MedDRA) y su frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para la prevención de TEV, FANV y tratamiento de TEV, respectivamente.

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)	Prevención de ACV y de embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de TVP y de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP (TEVt)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Hipersensibilidad y anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Hemorragia cerebral†	Desconocidas	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>			
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes

Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Desconocidas	Poco frecuentes	Desconocidas
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Desconocidas	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Náuseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia hemorroidal	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia bucal	Desconocidas	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Desconocidas	Raras	Desconocidas
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de fosfatasa alcalina sérica, aumento de bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Gamma- glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alanino aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	Desconocidas	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Sangrado en el sitio de aplicación de inyecciones	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Exploraciones complementarias</i>			
Sangre oculta en heces positiva	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			
<i></i>			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma postoperatorio, hemorragia de heridas, hematoma del vaso en el sitio de punción y hemorragia en el sitio del catéter), secreción de herida, hemorragia en el sitio de incisión (incluyendo hematoma en el sitio de incisión),	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes

hemorragia quirúrgica			
Hemorragia traumática	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes

\*No hubo recurrencias de prurito generalizado en CV 185057 (prevención a largo plazo de TEV)

† El término “hemorragia cerebral” abarca todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (es decir, ACV hemorrágico o en putamen, hemorragias cerebelosas, intraventriculares o subdurales).

El uso de APIXABÁN puede vincularse a un mayor riesgo de sangrado oculto o manifiesto de cualquier tejido u órgano, lo que puede ocasionar anemia Posthemorrágica. Los signos y síntomas y la gravedad variarán según el sitio y el grado o extensión del sangrado (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).

#### Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite continuar monitoreando el equilibrio riesgo/beneficio del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten todas las sospechas de reacciones adversas de acuerdo con las regulaciones locales.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay antídoto contra APIXABÁN. Una sobredosis de apixabán puede aumentar el riesgo de sangrado. Si surgen complicaciones hemorrágicas, se debe suspender el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse el inicio de un tratamiento apropiado, como hemostasia quirúrgica o transfusión de plasma fresco congelado.

En estudios clínicos controlados, el apixabán, administrado por vía oral a sujetos sanos en dosis de hasta 50 mg diarios durante 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no tuvo ningún efecto adverso de relevancia clínica. 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 media de ABC de apixabán en 50% y 27% respectivamente y no tuvo impacto en la C<sub>máx</sub>. La vida media 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. Si el sangrado pusiera en



peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) o Factor VIIa recombinante.

Tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de APIXABÁN al final de la infusión, y se alcanzaron los valores basales a las 4 horas de 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. Se debe considerar la readministración 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 ABC de apixabán en un 14% en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), cuando se administró por vía oral una dosis única de 5 mg de apixabán. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixabán.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

## **PRESENTACIONES**

PIXAR (APIXABAN) 2,5 mg se presenta en envases que contienen X comprimidos recubiertos, para venta a público y X comprimidos recubiertos de uso hospitalario.

PIXAR (APIXABAN) 5,0 mg se presenta en envases que contienen X comprimidos recubiertos, para venta a público y X comprimidos recubiertos de uso hospitalario.

## **CONSERVACIÓN**

Conservar a no más de 30° C. Proteger de la luz y la humedad, en su envase original.