



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-5459-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 7 de Julio de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000322-21-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000322-21-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma ROEMMERS S.A.I.C.F. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ROEMMERS S.A.I.C.F. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial IXIPEN 2,5 - IXIPEN 5 y nombre/s genérico/s APIXABAN, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma ROEMMERS S.A.I.C.F.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 08/06/2022 15:14:59, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 08/06/2022 15:14:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 24/05/2022 16:17:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 24/05/2022 16:17:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 24/05/2022 16:17:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 24/05/2022 16:17:03 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma ROEMMERS S.A.I.C.F. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 18/04/2022 16:25:32 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 24/05/2022 16:17:03 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000322-21-7

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.07.07 14:54:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE RÓTULO

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

IXIPEN 5

APIXABAN

Comprimidos recubiertos

Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de IXIPEN 5 contiene: Apixaban 5,00 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 100,50 mg; Celulosa microcristalina 82,00 mg; Croscarmelosa Sódica 8,00 mg; Sodio lauril sulfato 2,00 mg; Magnesio Estearato 2,50 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 6,15 mg; Dióxido de titanio 2,95 mg; Triacetina 0,9 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

**Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños
Conservar en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo – Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires



Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658

D'ANGELO Jorgelina ROEMMERS S.A.I.C.F.

CUIL 27216990663

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

www.roemmers.com.ar

Fecha de Vencimiento:



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

IXIPEN 2,5

APIXABAN

Comprimidos recubiertos

Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de IXIPEN 2,5 contiene: Apixaban 2,50 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 50,25 mg; Celulosa microcristalina 41,00 mg; Croscarmelosa Sódica 4,00 mg; Sodio lauril sulfato 1,00 mg; Magnesio Estearato 1,25 mg; Óxido de hierro amarillo 0,10 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 3,0135 mg; Dióxido de titanio 1,4455 mg; Triacetina 0,441 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

**Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños
Conservar en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Jorgelina D´Angelo – Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires



Información a profesionales y usuarios: 0-800-333-5658

ROEMMERS S.A. CUIL 272.16990663

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

www.roemmers.com.ar

Fecha de Vencimiento:

Lote N°:



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**IXIPEN 5
APIXABAN 5 mg**

ROEMMERS S.A.I.C.F.
Industria Argentina

Lote:

Vencimiento:



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**IXIPEN 2,5
APIXABAN 2,5 mg**

ROEMMERS S.A.I.C.F.
Industria Argentina

Lote:

Vencimiento:



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

IXIPEN
APIXABAN
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULAS

Cada comprimido recubierto de IXIPEN 2,5 contiene: Apixaban 2,50 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 50,25 mg; Celulosa microcristalina 41,00 mg; Croscarmelosa Sódica 4,00 mg; Sodio lauril sulfato 1,00 mg; Magnesio Estearato 1,25 mg; Óxido de hierro amarillo 0,10 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 3,0135 mg; Dióxido de titanio 1,4455 mg; Triacetina 0,441 mg.

Cada comprimido recubierto de IXIPEN 5 contiene: Apixaban 5,00 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 100,50 mg; Celulosa microcristalina 82,00 mg; Croscarmelosa Sódica 8,00 mg; Sodio lauril sulfato 2,00 mg; Magnesio Estearato 2,50 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 6,15 mg; Dióxido de titanio 2,95 mg; Triacetina 0,9 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antitrombótico, inhibidor directo del Factor Xa de la coagulación.

Código ATC: B01AF02

INDICACIONES

IXIPEN está indicado para:

- Prevención de eventos de tromboembolia venosa (TEV), en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla.
- Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica, en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular, con uno o más factores de riesgo, tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad igual o mayor a 75 años; hipertensión arterial; insuficiencia cardíaca sintomática (Clase 2 o mayor en la 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Apixaban es un inhibidor altamente selectivo, reversible, directo del Factor Xa, biodisponible a nivel oral. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixaban inhibe el Factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad de protrombinasa. Apixaban no tiene efecto directo en la agregación plaquetaria, pero inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el Factor Xa, apixaban impide la generación de trombina y el desarrollo de trombos. Estudios en animales, apixaban ha demostrado eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis arterial y venosa, en dosis que preservaban la hemostasia.

Debido a la inhibición del Factor Xa, apixaban prolonga los parámetros de las pruebas de coagulación, tales como el tiempo de protrombina, el RIN y el tiempo de tromboplastina parcial activada. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación con las dosis terapéuticas previstas, son pequeños y están sujetos a gran variabilidad. No se recomienda basar en ellos la evaluación de los efectos farmacodinámicos del apixaban. El ensayo de generación de trombina, apixaban reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.

Apixaban muestra también actividad anti-Factor Xa, como se observó de la reducción de la actividad enzimática del Factor Xa en varios kits comerciales anti-Factor Xa, sin embargo, los resultados difieren entre los kits. La actividad anti-Factor Xa guarda una estrecha relación directa, lineal con la concentración plasmática del apixaban, de modo que alcanza valores máximos cuando apixaban alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas. La relación entre la concentración plasmática del apixaban y la actividad anti-Factor Xa es aproximadamente lineal en un amplio intervalo de dosis de apixaban.

Farmacocinética:

Absorción:

Apixaban se absorbe rápidamente por vía oral y la C_{max} se observa alrededor de las 3-4 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 50% para una dosis de 10 mg. La ingesta de alimentos no afecta el ABC ni la C_{max} de apixaban a la dosis de 10 mg, por lo que los comprimidos de apixaban se pueden ingerir con o sin alimentos.

Apixaban muestra una farmacocinética lineal con aumentos proporcionales de la dosis, en la exposición a dosis orales hasta 10 mg. A dosis igual o mayor de 25 mg, se observa una absorción limitada por la disolución de apixaban, con la consecuente reducción de la biodisponibilidad. La exposición de apixaban muestra una baja a moderada variabilidad intra e inter sujeto.

La exposición de apixaban, luego de la administración oral de 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, es comparable a la administración de 2 comprimidos enteros de 5 mg por vía oral. Se observó que la administración oral de 2 comprimidos triturados de 5 mg cada uno,

en 30 g de puré de manzana, la C_{max} y el ABC fueron de 21% y 16% inferior, respectivamente, en comparación con la administración oral de 2 comprimidos enteros de 5 mg. Esta reducción en la exposición de apixaban, no resulta clínicamente significativo.

La administración por sonda nasogástrica de un comprimido de 5 mg de apixaban disuelto en 60 ml de glucosa al 5% en agua, la exposición es similar a la de individuos sanos que recibieron una dosis única de 5 mg de apixaban comprimidos.

Distribución:

La unión a proteínas de apixaban es de alrededor del 87%, y el volumen de distribución es de 21 litros aproximadamente.

Metabolización y eliminación:

Apixaban tiene una vida media de alrededor de 12 horas.

Apixaban es metabolizado principalmente mediante el CYP3A4, y en menor medida por el CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. La O-desmetilación y la hidroxilación en la fracción 3-oxopiperidinilo son los sitios principales de biotransformación. El apixaban intacto, es el principal componente hallado en el plasma humano sin metabolitos activos circulantes. Apixaban es un sustrato de las proteínas de transporte P-gp y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

Apixaban se elimina por diferentes vías. Alrededor del 25% se recuperó en la forma de metabolitos, en su mayor parte en las heces. La eliminación renal, corresponde al 27% de la depuración total. Se observaron también restos de apixaban en la excreción biliar e intestinal.

Poblaciones especiales

Género

La exposición de apixaban fue, aproximadamente, un 18% mayor en mujeres que en varones.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del ABC, 32 % más altos y sin diferencias en la C_{max} .

Origen étnico

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes caucásicos, afroamericanos y de origen asiático, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas.

Peso corporal

En comparación con sujetos de 65 a 85 kg, pacientes de más de 120 kg, tuvieron una exposición aproximadamente 30% menor de apixaban; y sujetos de menos de 50 kg, la exposición a apixaban, es 30% mayor.

Disfunción renal

La Cmax de apixaban no se vio afectada en la disfunción renal.

La exposición de apixaban se vio incrementada en correlación con la disminución de la función renal. El ABC se incrementó un 16%, 29% y un 44% en los casos de insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 51-80 ml/min), insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y en la insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 15-29 ml/min), respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal.

La disfunción renal no tuvo efecto evidente en la relación entre la concentración plasmática de apixaban y la actividad anti-Factor Xa.

En pacientes con insuficiencia renal terminal, el ABC de apixaban se incrementó en un 36% en relación con sujetos con función renal normal, cuando se administró una dosis de 5 mg de apixaban inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de apixaban 5 mg, disminuyó en un 14% el ABC en estos pacientes con insuficiencia renal terminal. Por lo tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea efectiva para manejar la sobredosis de apixaban.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:

La dosis recomendada de apixaban es de 2,5 mg por vía oral, administradas dos veces al día.

La dosis inicial se debe tomar de 12 a 24 horas después de la cirugía. El médico debe evaluar los potenciales beneficios de una anticoagulación precoz, así como también, los riesgos de sangrado postquirúrgico, al decidir el momento de la administración de apixaban dentro de este lapso.

- *En pacientes sometidos a una cirugía de reemplazo de cadera:*

La duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días.

- *En pacientes sometidos a una cirugía de reemplazo de rodilla:*

La duración recomendada de tratamiento es de 10 a 14 días.

Prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular:

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

- *Reducción de dosis:*

La dosis recomendada de apixaban es de 2,5 mg, administrada dos veces al día, para pacientes con fibrilación auricular no-valvular y al menos dos de las siguientes características: Edad igual o mayor a 80 años, peso corporal igual o menor a 60 kg o creatinina sérica igual o mayor a 1,5 mg/dl (133 micromoles/l).

La duración del tratamiento es de largo plazo.

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

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

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

	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 se debe individualizar en cada caso, luego de evaluar el beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos de IXIPEN se deben tragar con agua, con o sin los alimentos.

Es posible triturar los comprimidos y disolverlos con agua, o glucosa al 6%, o jugo de manzana, o mezclarlo con alimentos blandos (como puré de manzana), y administrarlos inmediatamente, en aquellos pacientes con dificultad al tragar.

El comprimido de IXIPEN puede ser triturado y disuelto en 60 ml de agua o glucosa al 6% y administrarse inmediatamente por sonda nasogástrica.

Olvido de dosis

En caso de olvido en la toma de una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente la dosis olvidada y luego continuar con la dosis siguiente a la hora programada. La dosis no se debe duplicar para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento

Se puede realizar cambio de tratamiento de anticoagulantes parenterales a apixaban y viceversa en la próxima dosis programada. Estos medicamentos no deben ser administrados simultáneamente.

Cambio de tratamiento de antagonistas de la vitamina K a IXIPEN:

Cuando se cambie de tratamiento de un antagonista de la vitamina K a IXIPEN, se debe discontinuar el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con antagonistas de la vitamina K e iniciar el tratamiento con IXIPEN cuando el RIN (Rango Internacional Normalizado) sea menor a 2.

Cambio de tratamiento de IXIPEN a antagonistas de la vitamina K:

Cuando se cambie de tratamiento de IXIPEN a un antagonista de la vitamina K, continuar con la administración de IXIPEN durante al menos dos días después de comenzar el tratamiento con el antagonista de la vitamina K. Después de 2 días de coadministración de IXIPEN con el antagonista de la vitamina K, se debe realizar una medición del RIN antes de la próxima dosis programada IXIPEN. Continuar con la coadministración de IXIPEN y el antagonista de la vitamina K hasta que el RIN sea igual o mayor a 2.

Información adicional

Pacientes con disfunción hepática

IXIPEN está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado relevante.

No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B), y no se necesitan ajustes de la dosis en estos pacientes.

Utilizar con precaución en pacientes que muestren valores x 2 o mayor, los valores normales de las enzimas hepáticas (alanino aminotransferasa ALT / aspartato transaminasa AST), o valor de la bilirrubina total igual o mayor a 1,5 del normal.

Se debe evaluar la función hepática antes de comenzar el tratamiento con IXIPEN.

Pacientes con disfunción renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla (únicamente para 2,5 mg).

Para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario el ajuste de la dosis.

Para la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular, y creatinina sérica igual o mayor a 1,5 mg/dl (133 milimoles/l) asociada a edad igual o mayor de 80 años o peso corporal igual o menor de 60 kg, es necesario reducir la dosis como se describe más arriba. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min), aplican las siguientes recomendaciones:

Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban se debe utilizar con precaución.

Para la prevención del ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular, los pacientes deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg dos veces al día.

Dado que no existe experiencia clínica en pacientes con clearance de creatinina menor a 15 ml/min. o en pacientes sometidos a diálisis, no se recomienda apixaban en esta población.

Peso corporal

No se necesitan ajustes de la dosis de apixaban en los casos de prevención del TEV, prevención/tratamiento de las recurrencias de TVP y EP.

En los casos de fibrilación auricular no-valvular, no se requieren ajustes de dosis, excepto en los casos que se cumplan los criterios de “reducción de dosis” descritos anteriormente.

Género

No es necesario el ajuste de dosis en caso de varones y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis de apixaban en los casos de prevención del TEV y de la prevención/tratamiento de las recurrencias de TVP y EP

En los casos de fibrilación auricular no-valvular, no se requieren ajustes de dosis de apixaban, excepto en los casos que se cumplan los criterios de “*reducción de dosis*” descritos anteriormente.

Pacientes sometidos a cardioversión

El tratamiento con apixaban se puede iniciar o continuar en pacientes con fibrilación auricular no-valvular que requieran cardioversión.

En pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, deben administrarse al menos 5 dosis de apixaban 5 mg dos veces al día, antes de la cardioversión (2,5 mg dos veces al día en pacientes que cumplen las condiciones de “*reducción de dosis*” descritos anteriormente), para asegurar una anticoagulación adecuada.

Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de apixaban, debe administrarse una dosis de carga de 10 mg, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. 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*” descritos anteriormente. La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión.

Antes de la cardioversión se debe confirmar que el paciente ha tomado apixaban según lo prescrito. Las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento se deben tomar teniendo en cuenta las recomendaciones establecidas en las guías de tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de apixaban en pacientes menores de 18 años de edad.

CONTRAINDICACIONES

- IXIPEN está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a apixaban o a cualquier excipiente de la formulación.
- Pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa.
- Pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado relevante.
- Lesión o patología que suponga un riesgo significativo de sangrado mayor, como ser, por ejemplo, úlcera gastrointestinal activa o reciente; neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; cirugía de cerebro, espinal u oftálmica reciente; hemorragia intracraneal reciente; sospecha o diagnóstico de várices esofágicas;

malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante, por ejemplo, heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento a o desde apixaban, o cuando se administre HNF a las dosis necesarias, para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Recomendaciones generales y precauciones 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 aún 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 (por ejemplo, aparición de sangrados y/u 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 los pacientes acerca de:
 - La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
 - Signos y síntomas de alarma y cuándo 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, al momento 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. Que las inyecciones subcutáneas e intravenosas, no producen dichas complicaciones.

4. No prescribir anticoagulantes orales en forma conjunta 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.

Riesgo de hemorragia

Apixaban, como otros anticoagulantes, se debe emplear con precaución ante la aparición de cualquier signo de sangrado y en situaciones clínicas que puedan incrementar el riesgo de hemorragias. Se deberá interrumpir la administración de IXIPEN si se produce una hemorragia grave.

Aunque el tratamiento con apixaban no requiere un monitoreo rutinario de su exposición, una evaluación cuantitativa del anti-Factor Xa calibrado, puede ser útil para conocer la exposición a apixaban y permitir ayudar en la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

Interacción con otros medicamentos que afectan la hemostasia

Debido al riesgo aumentado de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

El uso concomitante de apixaban con agentes antiplaquetarios incrementa el riesgo de sangrado. Utilizar con precaución en pacientes que reciban 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.

No se recomienda el uso concomitante de apixaban con otros inhibidores de la agregación plaquetaria, después de una cirugía.

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 apixaban.

Un estudio clínico, en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante con ácido acetilsalicílico, incrementó la tasa de sangrado mayor con respecto a las de apixaban de 1,8% a 3,4% al año, e incrementó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al 4,6% al año.

Un estudio realizado en pacientes de alto riesgo con comorbilidades cardíacas y no cardíacas, tras un síndrome coronario agudo que recibieron ácido acetilsalicílico solo o en combinación con clopidogrel, se observó un incremento significativo del riesgo de sangrado mayor para apixaban del 5,13% al año, en comparación con el placebo que fue de 2,04% al año.

Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ACV isquémico agudo

Existe experiencia limitada del uso de apixaban con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ACV isquémico agudo en pacientes quienes recibieron apixaban.

Pacientes con prótesis valvulares cardíacas

Dado que no se ha estudiado la eficacia y seguridad de apixaban en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, con o sin fibrilación auricular, no se recomienda el uso de IXIPEN en esta población.

Cirugía y procedimientos invasivos

IXIPEN se debe discontinuar 48 horas previo a una cirugía electiva o cualquier procedimiento invasivo que conlleve un riesgo de sangrado moderado o elevado.

IXIPEN se debe discontinuar 24 horas previo a una cirugía electiva o cualquier procedimiento invasivo que conlleve un riesgo de sangrado bajo.

Si no puede retrasarse la cirugía o los procedimientos invasivos, se deben tomar las precauciones apropiadas, considerando el riesgo incrementado de sangrado. Este riesgo de sangrado se debe sopesar con respecto a la urgencia de la intervención quirúrgica.

El tratamiento con apixaban debe reiniciarse tan pronto como sea posible tras el procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo amerite y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Interrupción temporal

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo apixaban, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos, incrementa el riesgo de trombosis a los pacientes. Se deben evitar períodos sin tratamiento y si la anticoagulación con apixaban, se debe discontinuar 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 apixaban. 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 (por ejemplo, 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 apixaban con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de que exista dicha necesidad y de acuerdo con los datos de farmacocinética, debe transcurrir un intervalo de 20 a 30 horas (es decir, 2 vidas medias) entre la última dosis de apixaban y la extracción del catéter, y se debe omitir al menos una dosis antes de retirar el catéter. La siguiente dosis de apixaban 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 apixaban ante la presencia del bloqueo neuraxial.

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

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

Pacientes con cáncer activo

No se ha establecido la eficacia y seguridad de apixaban 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 apixaban 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, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min).

Para la prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular, 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 igual o mayor a 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad igual o mayor de 80 años o peso corporal igual o menor a 60 kg, deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día.

En pacientes con clearance de creatinina menor de 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica, por tanto apixaban no está recomendado en esta población.

Pacientes de edad avanzada

Con el aumento de la edad, puede aumentar el riesgo de hemorragias. También la administración conjunta de apixaban 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

Los pacientes con un peso corporal inferior a los 60 kg, se puede ver incrementado el riesgo de sangrado.

Pacientes con insuficiencia hepática

Apixaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante.

No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B).

Apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes que muestren valores x 2 o mayor, los valores normales de las enzimas hepáticas (alanino aminotransferasa ALT / aspartato transaminasa AST), o valor de la bilirrubina total igual o mayor al 1,5 del normal.

Se recomienda evaluar la función hepática antes de comenzar el tratamiento con apixaban.

Cirugía de fractura de cadera

No se recomienda el uso de apixaban en estos pacientes, ya que no se han realizado estudios para evaluar la eficacia y seguridad del uso de apixaban en esta población.

Parámetros de laboratorio

Los cambios que se observan en el tiempo de protrombina, RIN y tiempo de tromboplastina parcial activada, con las dosis terapéuticas previstas con apixaban, son pequeños y están sujetos a una gran variabilidad.

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

No se recomienda el uso de apixaban en pacientes que estén recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (ritonavir). Estos medicamentos pueden incrementar al doble la exposición al apixaban o incrementarla aún más ante la presencia de factores adicionales que incrementen la exposición al apixaban como por ejemplo, la insuficiencia renal grave.

Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la glucoproteína P (P-gp)

El uso concomitante de apixaban con inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan), puede causar una reducción de aproximadamente un 50% en la exposición a apixaban. 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 apixaban junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixaban.

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

- Utilizar apixaban con precaución en la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, en la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular y en la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.
- No se debe utilizar apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, ya que la eficacia se puede ver comprometida.

Información acerca de los excipientes

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

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de apixaban en mujeres embarazadas. Estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos de toxicidad reproductiva.

No se recomienda el uso de apixaban durante el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si apixaban o sus metabolitos se excretan por la leche materna humana. Estudios en animales, incluyendo ratas, demostraron que apixaban se secreta por la leche materna.

El médico indicará la interrupción del amamantamiento o suspender el tratamiento o evitar la administración con apixaban.

Uso pediátrico:

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Farmacovigilancia: IXIPEN se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgo de acuerdo a la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia propuesta por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Interacciones medicamentosas:

Inhibidores del CYP3A4 y la P-gp

La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP3A4 y de la P-gp, incrementó dos veces el ABC media de apixaban y de 1,6 veces en la C_{max} media de apixaban. No se recomienda el uso de apixaban en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes tanto del CYP3A4 como de la

P-gp, como los antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir).

En el caso de otros principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (por ejemplo, diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamilo, y quinidina), es de esperar que aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixaban. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), aumentó 1,4 veces los valores medios del ABC del apixaban y aumentó 1,3 veces la C_{max} ; naproxeno (500 mg en dosis única), incrementó 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, los valores medios del ABC y la C_{max} de apixaban; claritromicina (500 mg, dos veces al día), incrementó 1,6 veces y 1,3 veces el ABC medio y la C_{max} de apixaban respectivamente. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con inhibidores no considerados potentes del CYP3A4 y/o la P-gp.

Inductores del CYP3A4 y la P-gp

La administración concomitante de apixaban con rifampicina, un inductor potente tanto del CYP3A4 como de la P-gp, mostró una disminución aproximada del 54% ABC y 42% de la C_{max} apixaban. El uso concomitante de apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan), puede causar una disminución en la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ajustar la dosis de apixaban durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos.

No obstante, en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, apixaban, se debe utilizar con precaución para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

No se recomienda apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, ya que la eficacia se puede ver comprometida.

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

Debido al incremento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

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

En la administración conjunta de apixaban con 325 mg de ácido acetilsalicílico, una vez al día, no se observaron interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes.

La administración concomitante de apixaban con 75 mg de clopidogrel, 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

incrementos importantes en los parámetros estándar del tiempo de sangrado, ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria ni en las pruebas de coagulación (PT, RIN y PTTa), en comparación con la administración de medicamentos antiplaquetarios sin apixaban. El incremento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, RIN, y PTTa) fue consistente con los efectos del apixaban como monoterapia.

Naproxeno (inhibidor de la P-pg), a una dosis de 500 mg, incrementó 1,5 veces el ABC media y 1,6 veces la C_{max} de apixaban. Incrementos esperables en los valores de las pruebas de coagulación fueron observados para apixaban. 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 significancia clínica después de la coadministración de apixaban y naproxeno.

A pesar de estos resultados, algunas personas pueden mostrar una respuesta farmacodinámica más intensa cuando se coadministran agentes antiplaquetarios con apixaban.

Se debe usar apixaban con precaución cuando se coadministra con ISRSs (inhibidores selectivos de recaptación de serotonina), IRSNs (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina) o AINEs (incluido el ácido acetilsalicílico), porque estos medicamentos generalmente incrementan el riesgo de sangrado. Se informó un incremento significativo en el riesgo de sangrado con la triple combinación de apixaban, ácido acetilsalicílico y clopidogrel en un estudio clínico con pacientes con síndrome coronario agudo.

No se recomienda la coadministración de medicamentos relacionados con sangrado grave y apixaban, tales como, agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo, clopidogrel), dipiridamol, dextrano y sulfipirazona.

Otros tratamientos concomitantes

La coadministración de apixaban con atenolol o con famotidina, no mostraron interacciones cinéticas ni dinámicas de relevancia clínica. Los datos muestran que, la administración concomitante de apixaban, 10 mg, con atenolol 100 mg, no tuvo efecto de relevancia clínica en la farmacocinética de apixaban. Después de la coadministración de los dos medicamentos, los valores de la ABC media y la C_{max} del apixaban fueron 15% y 18% más bajos que cuando se administra como monodroga. La administración de 10 mg de apixaban con 40 mg de famotidina no tuvo efecto en el ABC ni la C_{max} del apixaban.

Efectos de apixaban sobre otras drogas

Estudios in vitro de apixaban mostraron ausencia de efecto inhibitorio en la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 y efecto inhibitorio débil en la actividad de CYP2C19 a concentraciones mayormente significativas a las concentraciones plasmáticas máximas que se observan en seres humanos. Apixaban no indujo a CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4/5 en concentraciones de hasta 20 µM. Por lo tanto, no es de esperar que

apixaban altere la depuración metabólica de los medicamentos coadministrados que metabolizan esas enzimas. El apixaban no es un inhibidor importante de la P-gp.

Estudios en sujetos sanos no mostraron alteraciones significativas en la cinética de digoxina, naproxeno ni atenolol cuando se coadministraron con apixaban. Los resultados fueron los siguientes:

Digoxina: La coadministración de apixaban (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de la P-gp, no afectó el ABC ni la Cmax de digoxina. Por lo tanto, apixaban no inhibe el transporte del sustrato mediado por P-gp.

Naproxeno: La coadministración de dosis únicas de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), no tuvo efecto en el ABC ni la Cmax de naproxeno.

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

Carbón activado

La administración de carbón activado reduce la exposición a apixaban.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas de apixaban se listan a continuación y se las clasifica por órganos y sistemas, y por intervalos de frecuencia, para la prevención de TEV, del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular y para el tratamiento de la TVP y de la EP.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (igual o mayor a 1/10), frecuentes (igual o mayor a 1/100 a menor a 1/10), poco frecuentes (igual o mayor a 1/1,000 a menor a 1/100), raras (igual o mayor a 1/10,000 a menor a 1/1,000), muy raras (menor a 1/10,000), desconocidas.

Órganos y sistemas	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla	Prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular, 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
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			

Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos oculares</i>			
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
<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 generales</i>			
Sangrado en el sitio de aplicación de inyecciones	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
Prueba de función hepática anormal (aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica)	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Gamma-glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alanino aminotransferasa elevada	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>Complicaciones tras procedimientos terapéuticos, lesiones traumáticas</i>			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma postoperatorio, hemorragia de heridas, hematoma del vaso en el sitio de la punción y hemorragia en el sitio del catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión (incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia traumática	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Estudios complementarios</i>			
Sangre oculta en materia fecal positiva	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos musculoesqueléticos</i>			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes

<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Hemorragia cerebral (incluye ACV hemorrágico o en putamen, hemorragias cerebelosa, intraventriculares o subdurales)	Desconocidas	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos 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 del tracto respiratorio</i>			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Desconocidas	Raras	Raras
<i>Trastornos de la piel</i>			
Erupción cutánea	Desconocidas	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante una intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Desconocidas	Poco frecuentes	Desconocidas

SOBREDOSIFICACIÓN

No existen antídotos contra apixaban.

Una sobredosis de apixaban puede incrementar el riesgo de sangrado. Ante la aparición de sangrado, se debe suspender el tratamiento con apixaban e investigar el origen del mismo. El médico debe considerar el inicio de un tratamiento adecuado, como ser: la hemostasia quirúrgica o la transfusión de plasma congelado.

En estudios clínicos controlados, la administración oral de 50 mg diarios de apixaban, durante 3 a 7 días, no tuvo ningún efecto adverso clínico de trascendencia clínica.

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

En el caso en que el sangrado pusiera en riesgo la vida del paciente, y no se pudiera controlar con las medidas descriptas anteriormente, se puede considerar la administración de concentrados de complejo protrombínico o Factor VIIa recombinante. Como se pudo demostrar en voluntarios sanos, los cambios en el ensayo de generación de trombina, fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de apixaban al final de la infusión, y se alcanzaron los valores basales a las 4 horas de iniciarse una infusión de 30 minutos de un concentrado de complejo protrombínico de 4-factores. Sin embargo, no hay experiencia actual del uso de estos concentrados de complejos protrombínicos de 4 factores ni de Factor VIIa recombinante en pacientes tratados con apixaban. El médico deberá considerar la administración del Factor VIIa recombinante y ajustar la dosis, dependiendo de la evolución del sangrado.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

IXIPEN 2,5 comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

IXIPEN 5 comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión:

**Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños
Conservar en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 –
B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658

ROEMMERS S.A.I.C.F.

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

www.roemmers.com.ar



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

IXIPEN
APIXABAN
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.
- Este medicamento se le ha recetado a usted sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarle.

¿QUÉ ES IXIPEN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

IXIPEN está compuesto por apixaban, que pertenece al grupo de medicamentos denominados anticoagulantes, que actúa bloqueando un factor de la coagulación de la sangre (Factor Xa) y reduce así la tendencia de la sangre a formar coágulos.

IXIPEN se utiliza para:

- Prevenir la formación de coágulos de sangre (trombosis venosa profunda [TVP]) después de una operación de reemplazo de cadera o rodilla. Después de una operación de cadera o rodilla, Ud. puede tener un mayor riesgo de que se le formen coágulos de sangre en las venas de las piernas. Esto puede causar hinchazón en las piernas, con o sin dolor. Si un coágulo de sangre viaja de la pierna a sus pulmones, puede impedir el flujo de sangre, causando dificultad para respirar, con o sin dolor de pecho. Esta condición médica (denominada embolismo pulmonar) supone un riesgo para su vida y requiere atención médica inmediata.
- Prevenir la formación de un coágulo sanguíneo en el corazón, en pacientes con latido irregular del corazón (fibrilación auricular) y al menos un factor de riesgo adicional. Los coágulos sanguíneos se pueden desprender, moverse hasta el cerebro y provocar un accidente cerebrovascular (ACV), o moverse a otros órganos evitando una correcta irrigación del mismo (también conocida como embolia sistémica). Un accidente cerebrovascular puede tener riesgo para la vida y requiere atención médica inmediata.

- Tratar coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en los vasos sanguíneos de las piernas y/o de los pulmones.

ANTES DE USAR IXIPEN

No tome IXIPEN:

- Si Ud. es alérgico al apixaban o a cualquiera de los demás componentes del medicamento.
- Si Ud. está sangrando de forma importante.
- Si Ud. padece una enfermedad o problemas en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragia grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia en el cerebro).
- Si Ud. tiene una enfermedad del hígado que ocasiona un riesgo aumentado de hemorragia (coagulopatía hepática).
- Si Ud. está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (por ejemplo warfarina, rivaroxaban, dabigatran o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante, mientras tenga una vía arterial o venosa y sea tratado con heparina para mantener esa vía abierta, o cuando se le inserte un tubo en un vaso sanguíneo (ablación por catéter) para tratar un ritmo cardíaco irregular (arritmia).

No tome **IXIPEN** si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Tenga especial cuidado con IXIPEN:

Antes de prescribirle este medicamento, su médico evaluará su riesgo individual de presentar un accidente cerebrovascular, así como de presentar algún sangrado.

Tenga especial cuidado si Ud. tiene:

- Daño moderado o grave en los riñones o está sometido a diálisis.
- Un riesgo aumentado a padecer sangrados, tales como:
 - Trastornos hemorrágicos, incluyendo situaciones que resulten en una disminución de la actividad plaquetaria.
 - Presión arterial muy elevada, no controlada con medicación.
 - Es Ud. mayor de 75 años.
 - Si Ud. pesa 60 kg o menos.
- Un problema en el hígado o antecedentes de daño en el mismo.

- Tiene un catéter o recibió una inyección en la columna vertebral (ya sea para anestesia o alivio del dolor). Su médico le indicará que deje pasar un mínimo de 5 horas después de retirar el catéter antes de tomar **IXIPEN**.
- Tiene una prótesis valvular en el corazón.
- Si su médico determina que su presión arterial es inestable o tiene previsto recibir otro tratamiento o ser sometido a una cirugía para extraer el coágulo de sangre de sus pulmones.
- Lactosa: **IXIPEN** contiene lactosa en su formulación. Si Ud. es intolerante a la galactosa, posee insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no debe tomar este medicamento.

Es muy importante que usted cumpla el tratamiento con **IXIPEN** siguiendo las indicaciones prescritas por su médico con el fin de evitar posibles complicaciones.

Es necesario que antes de realizarse cualquier cirugía o procedimiento médico u odontológico, Ud. informe a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos o cualquier personal de salud, que está tomando **IXIPEN**. Si necesita una intervención quirúrgica o un procedimiento que pueda provocar un sangrado, su médico le indicará suspender temporalmente la toma de este medicamento durante un tiempo. Si no está seguro si una intervención puede provocar un sangrado, consulte a su médico.

Las inyecciones intramusculares (aplicadas en el glúteo, hombro o muslo) pueden causar la aparición de hematomas en el sitio de la inyección en pacientes que reciben tratamiento con **IXIPEN**, por lo cual debe advertir previamente que está recibiendo este medicamento y evitar este tipo de inyecciones. Las inyecciones subcutáneas justo debajo de la piel e intravenosas, por otra parte, no conducen a estas complicaciones.

Informe a su médico antes de tomar **IXIPEN** si alguna de estas circunstancias le afecta. Su médico puede decidir si debe ser tratado con **IXIPEN** o si debe utilizar otro tipo de anticoagulante u otro medicamento.

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o en periodo de lactancia, no tome **IXIPEN**.

Durante el período de lactancia, su médico le puede indicar suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento con **IXIPEN**.

Uso en Pediatría:

Se desaconseja su uso en menores de 18 años.

Conducción y uso de máquinas:

IXIPEN no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si Ud. está tomando o ha tomado recientemente algún medicamento, incluyendo los de venta libre también. Algunos medicamentos pueden influenciar en el uso de **IXIPEN** o viceversa.

Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos de **IXIPEN** e incrementar la posibilidad de una hemorragia no deseada:

- Medicamentos para las infecciones causadas por hongos (por ejemplo, ketoconazol, etc.).
- Medicamentos antivirales para el VIH / SIDA (por ejemplo, ritonavir)
- Medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (por ejemplo, enoxaparina, etc.)
- Antiinflamatorios o medicamentos para aliviar el dolor (por ejemplo, ácido acetilsalicílico o naproxeno). En especial si es usted mayor de 75 años y toma ácido acetilsalicílico, existe una mayor probabilidad de sufrir sangrado.
- Medicamentos para la presión arterial alta o problemas de corazón (por ejemplo, diltiazem)
- Medicamentos antidepresivos de la clase de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Los siguientes medicamentos pueden reducir la capacidad de **IXIPEN** de prevenir la formación de coágulos de sangre:

- medicamentos para el tratamiento de la epilepsia o convulsiones (por ejemplo, fenitoína, etc.)
- Hierba de San Juan (medicamento a base de plantas para el tratamiento de la depresión).
- Medicamentos para tratar la tuberculosis u otras infecciones (por ejemplo, rifampicina).

CÓMO TOMAR IXIPEN

Siga exactamente las instrucciones que le dio su médico o farmacéutico.

IXIPEN se puede tomar con o sin los alimentos.

Si tiene dificultad para ingerir el comprimido entero, hable con su médico sobre otras posibles formas de tomar **IXIPEN**.

El comprimido se puede triturar y mezclar con agua, glucosa al 5% en agua, jugo de manzana o puré de manzana, inmediatamente antes de tomarlo.

Trate de tomar los comprimidos a la misma hora cada día para conseguir un mejor efecto del tratamiento.

Instrucciones para triturar los comprimidos:

- Triturar los comprimidos con un mortero.
- Transferir todo el polvo cuidadosamente en un recipiente adecuado, mezclando el polvo con una pequeña cantidad de agua (o cualquiera de los líquidos mencionados para hacer la mezcla), por ejemplo 30 ml (2 cucharadas).
- Ingerir la mezcla.
- Enjuagar el mortero y mango del mortero que se han utilizado para triturar el comprimido y el envase, con una pequeña cantidad de agua o uno de los líquidos, e ingerir ese líquido.

Si fuera necesario, su médico también podría administrarle el comprimido triturado de **IXIPEN** mezclado en 60 ml de agua o glucosa al 5% en agua, a través de una sonda nasogástrica.

Tome **IXIPEN** de acuerdo a las siguientes recomendaciones:

Para prevenir la formación de coágulos de sangre en operaciones de sustitución de cadera o rodilla:

La dosis recomendada de apixaban es de un comprimido de **IXIPEN 2,5** dos veces al día. Por ejemplo, tome un comprimido por la mañana y otro por la noche. Trate de tomar los comprimidos a la misma hora cada día para conseguir un mejor efecto del tratamiento.

Debe tomar el primer comprimido entre 12 a 24 horas después de la operación.

Si se ha sometido a una cirugía mayor de cadera, generalmente tomará los comprimidos durante un período de 32 a 38 días.

Si se ha sometido a una cirugía mayor de rodilla, generalmente tomará los comprimidos durante un período de 10 a 14 días.

Para prevenir la formación de un coágulo de sangre en el corazón en los pacientes con latido irregular del corazón (fibrilación auricular) y al menos un factor de riesgo adicional:

La dosis recomendada de apixaban es de un comprimido de **IXIPEN 5** dos veces al día.

La dosis recomendada de apixaban es de un comprimido de **IXIPEN 2,5** dos veces al día sí:

- Ud. tiene la función de los riñones gravemente disminuida.
- Ud. tiene dos o más de los siguientes factores:
 - Los resultados de los análisis de sangre sugieren un deficiente funcionamiento del riñón (el valor de creatinina sérica es de 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) o superior)
 - Ud. tiene 80 años o más de edad.
 - Ud. pesa 60 kg o menos.

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día; por ejemplo, un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche.

Para tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas y en los vasos sanguíneos de los pulmones:

La dosis recomendada es de dos comprimidos de **IXIPEN 5** dos veces al día, durante los primeros 7 días, por ejemplo, dos comprimidos por la mañana y dos comprimidos por la noche. Después de 7 días, la dosis recomendada es de un comprimido de **IXIPEN 5** dos veces al día, por ejemplo, un comprimido por la mañana y otro por la noche.

Para prevenir que los coágulos de sangre vuelvan a producirse después de 6 meses de tratamiento:

La dosis recomendada es de un comprimido de **IXIPEN 2,5** dos veces al día; por ejemplo, un comprimido por la mañana y otro por la noche.

Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe continuar con el tratamiento.

Cambio de tratamiento anticoagulante

Su médico puede cambiar su tratamiento anticoagulante tal como se indica a continuación:

- *Cambio de **IXIPEN** a medicamentos anticoagulantes:*

Deje de tomar **IXIPEN**. Inicie el tratamiento con los medicamentos anticoagulantes (por ejemplo heparina) en el momento que le hubiera correspondido tomar el próximo comprimido de **IXIPEN**.

- *Cambio de medicamentos anticoagulantes a **IXIPEN**:*

Deje de tomar medicamentos anticoagulantes. Inicie el tratamiento con **IXIPEN** en el momento que tenga que tomar la próxima dosis de un medicamento anticoagulante, y entonces continúe con normalidad.

- *Cambio de un tratamiento con anticoagulantes que contiene antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol) a **IXIPEN**:*

Deje de tomar el medicamento que contiene un antagonista de la vitamina K. Su médico necesitará realizarle análisis de sangre e indicarle cuándo empezar a tomar **IXIPEN**.

- *Cambio del tratamiento con **IXIPEN** a un tratamiento anticoagulante que contiene un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol):*

Si su médico le indica que debe empezar a tomar un medicamento que contiene un antagonista de la vitamina K, continúe tomando **IXIPEN** durante al menos 2 días después de su primera dosis del medicamento que contiene un antagonista de la vitamina K. Su médico necesitará realizarle análisis de sangre e indicarle cuándo dejar de tomar **IXIPEN**.

Pacientes sometidos a cardioversión

Si los latidos de su corazón necesitan ser recuperados mediante un proceso llamado cardioversión, tome **IXIPEN** en los momentos que su médico le indique para prevenir coágulos de sangre en los vasos sanguíneos del cerebro y otros vasos sanguíneos del cuerpo.

Si toma más IXIPEN del que debe

Contacte a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano, ya que existe un mayor riesgo de hemorragias.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Si olvidó tomar IXIPEN

Si ha olvidado tomar una dosis, tome el próximo comprimido de **IXIPEN** normalmente y luego siga tomando el medicamento de forma habitual.

No tome más de un comprimido en un solo día para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con IXIPEN

Tome los comprimidos de **IXIPEN** regularmente y durante el tiempo que le indique su médico. No interrumpa la toma de los comprimidos de **IXIPEN** sin consultar antes con su médico. Si deja de tomar **IXIPEN**, podrá aumentar su riesgo de sufrir la aparición de un coágulo en la sangre.

Cualquier otra duda acerca de cómo usar este medicamento, consulte a su médico y/o farmacéutico.

POSIBLES EFECTOS INDESEABLES

Como todos los medicamentos, **IXIPEN** puede tener efectos indeseables, aunque no todas las personas los sufren.

Informe a su médico si sufre alguno de los siguientes efectos indeseables.

Como otros medicamentos similares (anticoagulantes), **IXIPEN** puede causar hemorragias que pueden poner en riesgo la vida del paciente y requerir atención médica inmediata. En algunos casos estas hemorragias pueden no ser evidentes.

Los siguientes efectos indeseables se han notificado cuando se toma apixaban en la prevención de la formación de coágulos de sangre en las operaciones de reemplazo de cadera o rodilla:

Frecuentes:

- Disminución del número de glóbulos rojos en sangre (anemia), que puede causar cansancio o palidez.
- Sangrados, hematomas.
- Mareos.

Poco frecuentes:

- Disminución de las plaquetas en sangre, que pueden afectar la coagulación.
- Sangrados en distintos lugares del cuerpo, como ser:
 - Sangrados o hematomas después de una cirugía o del sitio de inyección.
 - Del estómago, del intestino, o sangre roja en la materia fecal.
 - Sangrado de la nariz.
 - Sangrado por la vagina.
- Disminución de la presión arterial.
- Alteración en algunos parámetros de laboratorio, como ser:
 - De la función del hígado (aumento de las transaminasas hepáticas, de la gamma glutamil transferasa).
 - Aumento de la bilirrubina, que puede producir coloración amarillo de la piel y/o de lo blanco del ojo.
- Picazón.

Los siguientes efectos indeseables se han notificado cuando se toma apixaban para la prevención de la formación de coágulos de sangre en el corazón en pacientes con latido irregular del corazón (fibrilación auricular) y al menos un factor de riesgo adicional:

Frecuentes:

- Sangrados en distintos lugares del cuerpo, como ser:
 - Sangre en los ojos.
 - Sangrado del estómago, intestino o sangre oscura/negra en la materia fecal.
 - Sangrado por el recto.
 - Sangre en la orina.
 - Sangrado por la nariz.
 - Sangrado de encías.
 - Hematomas.
- Disminución del número de glóbulos rojos en sangre (anemia), que puede causar cansancio o palidez.
- Disminución de la presión arterial.
- Náuseas, mareos.
- Aumento en sangre de la gamma glutamil transferasa.

Poco frecuentes:

- Sangrados en distintos lugares del cuerpo, como ser:
 - Sangrado en el cerebro en la columna espinal.
 - Sangrado en la boca o tos con sangre.
 - Sangrado en el abdomen o vagina.
 - Sangre roja en la materia fecal.
 - Sangrados o hematomas después de una cirugía o del sitio de inyección.
 - Sangrado de hemorroides.
 - Sangre en la materia fecal.
 - Sangre en la orina.
- Disminución en el número de las plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación).
- Alteración en algunos parámetros de laboratorio, como ser:
 - De la función del hígado (aumento de las transaminasas hepáticas, de la gamma glutamil transferasa).
 - Aumento de la bilirrubina, que puede producir coloración amarillo de la piel y/o de lo blanco del ojo.
- Picazón.
- Erupción de la piel.
- Caída del cabello.

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que pueden producir: Hinchazón de la cara, de la lengua, de los labios, de la garganta, que pueden producir dificultad para respirar. Ante estos eventos, debe consultar en forma inmediata a su médico.

Los siguientes efectos indeseables se han notificado cuando se toma apixaban para tratar o prevenir que los coágulos de sangre vuelvan a producirse en las venas de las piernas y en los vasos sanguíneos de los pulmones:

Frecuentes:

- Sangrados en distintos lugares del cuerpo, como ser:
 - Sangrado de la nariz.
 - Sangrado de encías.
 - Sangre en la orina.
 - Hematomas.
 - Sangrado del estómago, del intestino o del recto.
 - Sangrado en la boca.
 - Sangrado de la vagina.
- Disminución del número de glóbulos rojos en sangre (anemia), que puede causar cansancio o palidez.
- Disminución en el número de las plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación).
- Náuseas y mareos.
- Erupción de la piel.
- Aumento en sangre de la gamma glutamil transferasa.

Poco frecuentes:

- Disminución de la presión arterial.
- Sangrados en distintos lugares del cuerpo, como ser:
 - Sangre en los ojos.
 - Sangre de la boca o tos con sangre.
 - Sangre roja en la materia fecal.
 - Sangre en la orina.
 - Sangrados o hematomas después de una cirugía o del sitio de inyección.
 - Sangrado de hemorroides.
 - Sangrado del interior del músculo.
- Picazón.
- Caída del cabello.

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que pueden producir: Hinchazón de la cara, de la lengua, de los labios, de la garganta, que pueden producir dificultad para respirar. Ante estos eventos, debe consultar en forma inmediata a su médico.
- Alteración en algunos parámetros de laboratorio, como ser:
 - De la función del hígado (aumento de las transaminasas hepáticas, de la gamma glutamil transferasa).
 - Aumento de la bilirrubina, que puede producir coloración amarillo de la piel y/o de lo blanco del ojo.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada comprimido recubierto de **IXIPEN 2,5** contiene:

Ingrediente activo: Apixaban 2,50 mg.

Ingredientes inactivos: Lactosa anhidra; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa Sódica; Sodio lauril sulfato; Magnesio Estearato; Óxido de hierro amarillo; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio; Triacetina.

Cada comprimido recubierto de **IXIPEN 5** contiene:

Ingrediente activo: Apixaban 5,0 mg.

Ingredientes inactivos: Lactosa anhidra; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa Sódica; Sodio lauril sulfato; Magnesio Estearato; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio; Triacetina.

PRESENTACIONES

IXIPEN 2,5 comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

IXIPEN 5 comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

RECORDATORIO

Este producto ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

MODO DE CONSERVACIÓN

**Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños
Conservar en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 30°C**

No utilice **IXIPEN** después de la fecha de vencimiento que figura en el embalaje.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

Fecha de última actualización:

Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658
ROEMMERS S.A.I.C.F.
Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires
www.roemmers.com.ar



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



8 de julio de 2022

DISPOSICIÓN N° 5459**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59696****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000322-21-7**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
APIXABAN 2,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	670613
APIXABAN 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	670626



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 08 DE JULIO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 5459

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59696

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: ROEMMERS S.A.I.C.F.

N° de Legajo de la empresa: 6576

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: IXIPEN 2,5

Nombre Genérico (IFA/s): APIXABAN

Concentración: 2,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

APIXABAN 2,5 mg

Excipiente (s)

LACTOSA ANHIDRA 50,25 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 41 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 4 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,1 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,0135 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,4455 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,441 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CON 6 BLÍSTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: No corresponde

Forma de conservación: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF02

Acción terapéutica: Agente antitrombótico, inhibidor directo del Factor Xa de la coagulación.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado para: - Prevención de eventos de tromboembolia venosa (TEV), en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla. - Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica, en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular, con uno o más factores de riesgo, tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad igual o mayor a 75 años; hipertensión arterial; insuficiencia cardíaca sintomática (Clase 2 o mayor en la 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: IXIPEN 5

Nombre Genérico (IFA/s): APIXABAN

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

APIXABAN 5 mg

Excipiente (s)

CROSCARMELOSA SODICA 8 mg NÚCLEO 1
 LACTOSA ANHIDRA 100,5 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA 82 mg NÚCLEO 1
 LAURIL SULFATO DE SODIO 2 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg NÚCLEO 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6,15 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 2,95 mg CUBIERTA 1
 TRIACETINA 0,9 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA



Contenido por envase secundario: ESTUCHE CON 6 BLÍSTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIETROS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: No corresponde

Forma de conservación: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF02

Acción terapéutica: Agente antitrombótico, inhibidor directo del Factor Xa de la coagulación.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado para: - Prevención de eventos de tromboembolia venosa (TEV), en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla. - Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica, en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular, con uno o más factores de riesgo, tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad igual o mayor a 75 años; hipertensión arterial; insuficiencia cardíaca sintomática (Clase 2 o mayor en la 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ. E. RODÓ 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ E. RODÓ 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	2311/18 y 4707/19	ÁLVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.I.C.F.	9685/16	JOSÉ. E. RODÓ 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000322-21-7

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA



Ministerio de Salud
Argentina

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA