



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-7112-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 15 de Septiembre de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000505-20-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000505-20-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. 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 MONTE VERDE S.A. 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 APITENA 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 MONTE VERDE S.A.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 03/06/2021 14:40:34, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 04/06/2021 12:33:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 23/09/2020 21:47:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 23/09/2020 21:47:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF / 0 - 04/03/2021 18:51:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION11.PDF / 0 - 04/03/2021 18:51:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION12.PDF / 0 - 04/03/2021 18:51:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION13.PDF / 0 - 04/03/2021 18:51:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION15.PDF / 0 - 04/03/2021 18:51:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION16.PDF / 0 - 04/03/2021 18:51:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION17.PDF / 0 - 03/06/2021 14:40:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION18.PDF / 0 - 03/06/2021 14:40:34.

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 MONTE VERDE S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 03/06/2021 14:40:34 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. Inscribese 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: N° 1-0047-2000-000505-20-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.09.15 11:06:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

APITENA®

APIXABAN

2,5 mg

Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de 2,5 mg.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 2,5 mg contiene:

Apixaban	2,50	mg
Lactosa monohidrato	73,75	mg
Celulosa microcristalina	15,00	mg
Croscarmelosa sódica	6,00	mg
Lauril sulfato de sodio	1,50	mg
Estearato de magnesio	1,25	mg
Opadry II blanco	3,93	mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	0,07	mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina L. Manzur – Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión: Septiembre de 2020.



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370



FLORES Karina Andrea
CUIL 23204930074



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

APITENA®

APIXABAN

2,5 mg

Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO:

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de 2,5 mg.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 2,5 mg contiene:

Apixaban	2,50	mg
Lactosa monohidrato	73,75	mg
Celulosa microcristalina	15,00	mg
Croscarmelosa sódica	6,00	mg
Lauril sulfato de sodio	1,50	mg
Estearato de magnesio	1,25	mg
Opadry II blanco	3,93	mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	0,07	mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina L. Manzur – Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión: Septiembre de 2020.



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370



FLORES Karina Andrea
CUIL 23204930074



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

APITENA®

APIXABAN

5 mg

Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO:

Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos de 5 mg.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Apixaban	5,00	mg
Lactosa monohidrato	147,50	mg
Celulosa microcristalina	30,00	mg
Croscarmelosa sódica	12,00	mg
Lauril sulfato de sodio	3,00	mg
Estearato de magnesio	2,50	mg
Opadry II blanco	7,94	mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77.491)	0,06	mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina L. Manzur – Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión: Septiembre de 2020.



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370



FLORES Karina Andrea
CUIL 23204930074



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

APITENA®

APIXABAN

5 mg

Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de 5 mg.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Apixaban	5,00	mg
Lactosa monohidrato	147,50	mg
Celulosa microcristalina	30,00	mg
Croscarmelosa sódica	12,00	mg
Lauril sulfato de sodio	3,00	mg
Estearato de magnesio	2,50	mg
Opadry II blanco	7,94	mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77.491)	0,06	mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina L. Manzur – Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión: Septiembre de 2020.



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370



FLORES Karina Andrea
CUIL 23204930074



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

APITENA®

APIXABAN

5 mg

Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO:

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de 5 mg.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Apixaban	5,00	mg
Lactosa monohidrato	147,50	mg
Celulosa microcristalina	30,00	mg
Croscarmelosa sódica	12,00	mg
Lauril sulfato de sodio	3,00	mg
Estearato de magnesio	2,50	mg
Opadry II blanco	7,94	mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77.491)	0,06	mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina L. Manzur – Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión: Septiembre de 2020.



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370



FLORES Karina Andrea
CUIL 23204930074



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

APITENA®
APIXABAN
2,5 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO:

Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos de 2,5 mg.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 2,5 mg contiene:

Apixaban	2,50	mg
Lactosa monohidrato	73,75	mg
Celulosa microcristalina	15,00	mg
Croscarmelosa sódica	6,00	mg
Lauril sulfato de sodio	1,50	mg
Estearato de magnesio	1,25	mg
Opadry II blanco	3,93	mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	0,07	mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina L. Manzur – Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión: Septiembre de 2020.



FLORES Karina Andrea
CUIL 23204930074



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

APITENA®

APIXABAN

5 mg

Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO:

Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos de 5 mg.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Apixaban	5,00	mg
Lactosa monohidrato	147,50	mg
Celulosa microcristalina	30,00	mg
Croscarmelosa sódica	12,00	mg
Lauril sulfato de sodio	3,00	mg
Estearato de magnesio	2,50	mg
Opadry II blanco	7,94	mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77.491)	0,06	mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina L. Manzur – Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión: Septiembre de 2020.



FLORES Karina Andrea
CUIL 23204930074



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

APITENA®
APIXABAN
2,5 mg – 5 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es APITENA y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar APITENA.
- 3- ¿Cómo tomar APITENA?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1-¿QUÉ ES APITENA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

APITENA contiene el principio activo apixaban y pertenece a un grupo de medicamentos llamados anticoagulantes. Este medicamento ayuda a prevenir la formación de coágulos de sangre al bloquear el Factor Xa, un elemento importante de la coagulación de la sangre.

APITENA se usa en adultos:

- Para prevenir la formación de coágulos de sangre en las piernas (trombosis venosa profunda [TVP]) o en sus pulmones (embolia pulmonar) después de una operación de reemplazo de cadera o rodilla.
- Para prevenir la formación de un coágulo sanguíneo en el corazón en pacientes con un latido irregular del corazón (fibrilación auricular) y al menos un factor de riesgo adicional.
- Para tratar los 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.

2- ANTES DE TOMAR APITENA:

No tome APITENA:

- Si es alérgico a apixaban o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si sangra excesivamente.
- Si tiene una enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de sangrado grave (como una úlcera activa o reciente del estómago o intestino, o hemorragia cerebral reciente).
- Si padece una enfermedad del hígado que aumente el riesgo de sangrado (coagulopatía hepática).
- Si está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (como warfarina, rivaroxaban, dabigatrán o heparina) excepto que se haya decidido cambiar de tratamiento anticoagulante; o mientras tenga una vía arterial o venosa y sea tratado con heparina para mantener esa vía abierta.
- Si se le está por realizar una ablación por catéter para tratar una arritmia.

Tenga especial cuidado:

Debe informar a su médico antes de tomar este medicamento si presenta alguna de estas condiciones:

- Un riesgo aumentado de sangrado, como por ejemplo:
 - Ante trastornos hemorrágicos, incluyendo situaciones que resulten en una disminución de la actividad plaquetaria.
 - Si presenta presión arterial muy alta, no controlada por tratamiento médico.
 - Es mayor de 75 años.
 - Pesa 60 kg o menos.
 - Presenta una enfermedad renal grave o si está sometido a diálisis.
 - Presenta un problema de hígado o antecedentes de problemas de hígado.
 - APITENA se utilizará con precaución en pacientes con señales de alteración en la función del hígado.
- Tuvo un catéter o recibió una inyección en la columna vertebral (para anestesia o alivio del dolor).
- Lleva una prótesis valvular cardíaca.

- 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.

Tenga especial cuidado con APITENA:

- Si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolipídico.
- Si necesita una intervención quirúrgica o un proceso que pueda provocar un sangrado. Si no está seguro si una intervención puede provocar un sangrado, consulte a su médico.

Tenga en cuenta que:

No se recomienda el uso de APITENA en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad.

Debe informar a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos, inclusive los adquiridos con o sin receta, suplementos vitamínicos o productos naturales. Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos de APITENA y algunos medicamentos pueden disminuir sus efectos.

Especialmente debe informarle a su médico si está tomando:

- Medicamentos para las infecciones fúngicas (por ejemplo, ketoconazol, etc).
- Medicamentos antivirales para el VIH / SIDA (por ejemplo, ritonavir).
- Otros 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).
- Antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina.
- Medicamentos para el tratamiento de la epilepsia o convulsiones (por ejemplo, fenitoína, etc).
- Hierba de San Juan (un medicamento a base de plantas para el tratamiento de la depresión).
- Medicamentos para tratar la tuberculosis u otras infecciones (por

ejemplo, rifampicina).

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconocen los efectos de APITENA sobre el embarazo y el feto. No debe tomar APITENA si está embarazada. Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada mientras toma APITENA.

Se desconoce si APITENA se excreta en la leche humana. Pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento durante la lactancia. Ellos le indicarán si interrumpir la lactancia o si dejar de tomar o no empezar a tomar APITENA.

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

APITENA contiene lactosa. Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a ciertos azúcares, hable con él antes de tomar este medicamento.

3- ¿CÓMO TOMAR APITENA?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

Tome el comprimido con agua.

APITENA puede tomarse con o sin alimentos.

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

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

Instrucciones para triturar:

- Triturar los comprimidos con un mortero.
- Transferir todo el polvo cuidadosamente en un recipiente adecuado, mezclando el polvo con una pequeña cantidad, por ejemplo, 30 ml (2 cucharadas), de agua o cualquiera de los líquidos mencionados para

hacer la mezcla.

- Ingerir la mezcla.
- Enjuagar el mortero y mano del mortero que se han utilizado para triturar el comprimido y el envase, con una pequeña cantidad de agua o uno de los otros líquidos (por ejemplo, 30 ml), e ingerir ese líquido.

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

Para prevenir la formación de coágulos de sangre en operaciones de sustitución de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de un comprimido de APITENA 2,5 mg dos veces al día.

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 periodo de 32 a 38 días.

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

Para prevenir la formación de un coágulo de sangre en el corazón de los pacientes con arritmias y al menos un factor de riesgo adicional, la dosis recomendada es de un comprimido de APITENA 5 mg dos veces al día.

La dosis recomendada debe disminuirse a 2,5 mg dos veces al día si:

- Tiene la función renal gravemente disminuida.
- Le aplican dos o más de los siguientes factores:
 - Su valor de creatinina sérica es de 1,5 mg/dl o superior.
 - Tiene una edad igual o superior a 80 años.
 - Su peso es igual o inferior a 60 kg.

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

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 APITENA 5 mg dos veces al día durante los primeros 7 días.

Después de 7 días la dosis recomendada es de un comprimido de APITENA 5 mg dos veces al día.

Para prevenir que los coágulos de sangre vuelvan a producirse después de 6 meses de tratamiento, la dosis recomendada es de un comprimido de APITENA 2,5 mg dos veces al día.

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

Si su médico le indica cambiar su tratamiento anticoagulante:

Cambio de APITENA a medicamentos anticoagulantes:

- Deje de tomar APITENA. Inicie el tratamiento con los medicamentos anticoagulantes (por ejemplo heparina) en el momento que tenga que tomar el próximo comprimido.

Cambio de medicamentos anticoagulantes a APITENA:

- Deje de tomar medicamentos anticoagulantes. Inicie el tratamiento con APITENA 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) a APITENA:

- Deje de tomar el medicamento que contiene un antagonista de la Vitamina K. Su médico necesitará realizarle análisis de sangre e indicarle cuando empezar a tomar APITENA.

Cambio del tratamiento con APITENA a un tratamiento anticoagulante que contiene un antagonista de la vitamina K (por ejemplo warfarina):

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

Si su arritmia necesita ser tratada mediante un proceso llamado cardioversión, tome APITENA 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 olvidó tomar APITENA:

- Tome la dosis en cuanto se acuerde y,
- Tome la siguiente dosis de APITENA a la hora habitual,
- Después, siga tomando el medicamento, como de costumbre.

Si tiene dudas sobre qué hacer o si olvidó tomar más de una dosis, pregunte a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con APITENA:

No interrumpa el tratamiento con APITENA sin hablar primero con su médico, porque el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre puede ser mayor si interrumpe el tratamiento demasiado pronto.

Si tomó más APITENA del que debe:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ:

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS:

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA:

TELÉFONO: (0221) 451-5555

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

Al igual que todos los medicamentos, APITENA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

El efecto adverso más frecuente de APITENA es el sangrado, que puede poner en peligro la vida del paciente y requiere atención médica inmediata.

Los siguientes efectos adversos se han notificado en relación al uso de APITENA.

Efectos adversos frecuentes:

- Anemia,
- Sangrado:
 - Hematomas e hinchazón
 - en los ojos,

- en el estómago o intestino,
- del recto,
- sangre en la orina,
- de la nariz,
- de las encías.
- Náuseas,
- Anemia,
- Presión arterial baja,
- Los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en la gamma glutamil transferasa (GGT).

Efectos adversos poco frecuentes:

- Disminución del número de plaquetas en sangre.
- Sangrado:
 - después de una operación
 - sangre roja/brillante en las heces
 - en el cerebro o la columna espinal
 - en la boca o tos con sangre
 - en el abdomen, o vagina
 - hemorroidal
 - pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
 - función anormal del hígado
 - aumento de algunas enzimas del hígado
 - aumento de la bilirrubina, que puede causar coloración amarilla de la piel y los ojos.
- Picazón
- Erupción cutánea
- Pérdida de cabello
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que puede producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. Informe a su médico inmediatamente si sufre cualquiera de estos síntomas.

Efectos adversos raros:

- Sangrado:
 - en un músculo
 - tos con sangre
 - en los pulmones o la garganta
 - dentro del espacio detrás de la cavidad abdominal

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Presentaciones:

Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos de 2,5 mg y de 5 mg.

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto de 2,5 mg contiene:

Apixaban	2,50	mg
Lactosa monohidrato	73,75	mg
Celulosa microcristalina	15,00	mg
Croscarmelosa sódica	6,00	mg
Lauril sulfato de sodio	1,50	mg
Estearato de magnesio	1,25	mg
Opadry II blanco	3,93	mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	0,07	mg

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Apixaban	5,00	mg
Lactosa monohidrato	147,50	mg

Celulosa microcristalina	30,00	mg
Croscarmelosa sódica	12,00	mg
Lauril sulfato de sodio	3,00	mg
Estearato de magnesio	2,50	mg
Opadry II blanco	7,94	mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77.491)	0,06	mg

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur – Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión: ____/____/____



FLORES Karina Andrea
CUIL 23204930074

APIXABAN_INFO PCTE_EMA_ARG_Sept/20



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

APITENA®
APIXABAN
2,5 mg – 5 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 2,5 mg contiene:

Apixaban	2,50	mg
Lactosa monohidrato	73,75	mg
Celulosa microcristalina	15,00	mg
Croscarmelosa sódica	6,00	mg
Lauril sulfato de sodio	1,50	mg
Estearato de magnesio	1,25	mg
Opadry II blanco	3,93	mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	0,07	mg

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Apixaban	5,00	mg
Lactosa monohidrato	147,50	mg
Celulosa microcristalina	30,00	mg
Croscarmelosa sódica	12,00	mg
Lauril sulfato de sodio	3,00	mg
Estearato de magnesio	2,50	mg
Opadry II blanco	7,94	mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77.491)	0,06	mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antitrombótico. Inhibidor directo del Factor Xa.

Clasificación ATC: B01AF02

INDICACIONES:

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

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la 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 cardiaca sintomática (\geq Clase 2 escala NYHA).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:

Mecanismo de Acción:

Apixaban es un inhibidor potente, reversible, directo y altamente selectivo del sitio activo del Factor Xa. 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 preclínicos del Apixaban en modelos animales han demostrado eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis arterial y venosa, en dosis que preservaban la hemostasia.

Propiedades Farmacodinámicas:

Los efectos farmacodinámicos de Apixaban reflejan el mecanismo de acción (inhibición del FXa). Debido a la inhibición del FXa, Apixaban prolonga parámetros de las pruebas de coagulación tales como el tiempo de protrombina (PT), RIN y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). 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 del Apixaban. Apixaban reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.

Apixaban muestra también actividad anti-FXa, como se evidenció de la reducción de la actividad enzimática del Factor Xa en varios kits comerciales anti-FXa; sin embargo, los resultados difieren entre los kits. La actividad anti-FXa guarda una estrecha relación directa, lineal con la concentración plasmática de Apixaban, de modo que alcanza valores máximos cuando Apixaban alcanza sus concentraciones plasmáticas

máximas. La relación entre la concentración plasmática de Apixaban y la actividad anti-FXa es aproximadamente lineal en un amplio intervalo de dosis de Apixaban.

Farmacocinética:

Absorción:

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

Apixaban demuestra una farmacocinética lineal con aumentos de dosis proporcionales en la exposición a dosis orales de hasta 10 mg. En dosis de ≥ 25 mg, Apixaban muestra una absorción limitada por la disolución con reducción de biodisponibilidad. Los parámetros de exposición al Apixaban 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 Apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, la exposición fue comparable a la exposición después de administración oral de 2 comprimidos completos de 5 mg. Después de la administración oral de 10 mg de Apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la C_{max} y el AUC fueron el 20% y 16% inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.

Después de la administración de un comprimido triturado de 5 mg de Apixaban disuelto en 60 ml de glucosa al 5% en agua (G5A) y administrado a través de una sonda nasogástrica, la exposición fue similar a la observada en otros ensayos clínicos con individuos sanos que recibieron una dosis oral única de un comprimido de 5 mg de Apixaban.

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

Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 87% en seres humanos. El volumen de distribución (V_{ss}) aproximado es de 21 litros.

Biotransformación y Eliminación:

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

Apixaban 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. Apixaban es metabolizado principalmente vía CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2J2. Apixaban intacto es el principal componente hallado en el plasma humano sin metabolitos circulantes activos presentes. Apixaban es un sustrato de las proteínas de transporte denominadas P-gp y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

Insuficiencia renal:

La concentración máxima de Apixaban no se vio afectada en la disfunción renal. La exposición al Apixaban aumento en correlación con la disminución de la función renal, según se evaluó por la 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 (AUC) de Apixaban aumentaron 16%, 29% y 44%, respectivamente, en comparación con las personas con clearance de creatinina normal. La disfunción renal no tuvo efecto evidente en la relación entre la concentración plasmática de Apixaban y la actividad anti-FXa.

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

Insuficiencia hepática:

En un estudio en pacientes con insuficiencia hepática leve, (Child-Pugh A 5 -6), y con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh B 7-8) la farmacocinética y la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de Apixaban no sufrieron alteraciones en los sujetos con insuficiencia hepática en relación a sujetos sanos. 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 del AUC que fueron aproximadamente 32% más altos y sin diferencia en la C_{max} .

Género:

La exposición al Apixaban fue aproximadamente 18% más alta en mujeres que en varones.

Origen étnico y raza:

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

Peso corporal:

En comparación con la exposición al Apixaban 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 Farmacocinética/Farmacodinamia:

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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 dos veces al día.

La dosis inicial se debe tomar de 12 a 24 horas después de la cirugía.

Para decidir el momento de administración en esta ventana de tiempo, los médicos pueden considerar los beneficios potenciales de la anticoagulación precoz para la profilaxis de la TEV así como también los riesgos del sangrado posquirúrgico.

- 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 del tratamiento es de 10 a 14 días.

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

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

Reducción de dosis:

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

El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

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

La dosis recomendada de Apixaban para el tratamiento de la TVP aguda y el tratamiento de la EP es de 10 mg dos veces al día por vía oral, durante los primeros 7 días, seguida de 5 mg dos veces al día por vía oral.

De acuerdo con las guías de tratamiento disponibles, la duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p.ej. cirugía reciente, traumatismo, inmovilización).

La dosis recomendada de Apixaban para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Cuando este indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se

debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día después de completar 6 meses de tratamiento con Apixaban 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis de Apixaban en TVP o EP.

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

La duración del tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (*Ver ADVERTENCIAS*).

Dosis omitidas:

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

Cambio de tratamiento:

Se puede realizar el cambio de tratamiento de los anticoagulantes parenterales al Apixaban (y viceversa) en la próxima dosis programada (*Ver INTERACCIONES*). Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) a Apixaban:

Discontinúe el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e inicie el tratamiento con Apixaban cuando el RIN sea $< 2,0$.

Cambio de tratamiento con Apixaban a antagonistas de la vitamina K (AVK):

Continúe con la administración de Apixaban durante al menos dos días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración de Apixaban con AVK, mida el RIN antes de la próxima dosis programada de Apixaban. Continúe la coadministración de Apixaban

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 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, no es necesario un ajuste de dosis.
- Para la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≥ 60 kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis.

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

En pacientes con clearance de creatinina < 15 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda el uso de Apixaban.

Insuficiencia hepática:

El uso de Apixaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica (*Ver CONTRAINDICACIONES*).

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (*Ver PRECAUCIONES*).

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 PRECAUCIONES*).

Los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (aminotransferasa

de alanina [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 APIXABAN con precaución en esta población (*Ver PRECAUCIONES*).

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

Peso corporal:

- Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP: No es necesario ajustar la dosis (*Ver PRECAUCIONES*).
- FANV: No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis.

Pacientes de edad avanzada:

- Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP: No es necesario ajustar la dosis (*Ver PRECAUCIONES*).
- FANV: No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis.

Pacientes sometidos a ablación por catéter (FANV):

El tratamiento con Apixaban se puede continuar en pacientes que requieran una ablación por catéter.

Pacientes sometidos a cardioversión:

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

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

Para asegurar una anticoagulación adecuada, a los pacientes que inicien tratamiento con Apixaban, se les deben administrar 5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis individuales) antes de la cardioversión. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de 2,5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis individuales) si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis.

Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de Apixaban, debe administrarse una dosis de carga de 10 mg,

seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de carga de 5 mg, seguida de dosis de 2,5 mg dos veces al día, si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis. 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 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 Apixaban en pacientes menores de 18 años de edad. No hay información disponible a la fecha.

Forma de administración:

Vía oral.

Apixaban se debe tragar con agua, acompañado o no de alimentos.

Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, 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. Como alternativa, los comprimidos de Apixaban se pueden triturar y disolver en 60 ml de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica. Los comprimidos triturados de Apixaban 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 trascendencia clínica.
- Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica.
- 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 várices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales

mayores.

- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas (UHF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (*Ver INTERACCIONES*), cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso o arterial central o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.

ADVERTENCIAS:

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 Apixaban. Se recomienda usar con precaución en situaciones clínicas que aumentan el riesgo de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de Apixaban si se produce hemorragia grave (*Ver REACCIONES ADVERSAS y SOBREDOSIFICACIÓN*).

Aunque el tratamiento con Apixaban 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 Apixaban permita ayudar en la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

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 Apixaban 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 (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico. Después de una cirugía, el uso concomitante de otros inhibidores de la

agregación plaquetaria junto con Apixaban no está recomendado (*Ver INTERACCIONES*).

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.

En pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de Apixaban, de un 1,8% al año a un 3,4% al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año.

En pacientes de alto riesgo tras un 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 Haemostasis) para Apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ACV isquémico agudo:

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

Cirugía y procedimientos invasivos:

El uso de Apixaban 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.

Apixaban 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.

El uso de Apixaban 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.

Para pacientes con fibrilación auricular que requieran una ablación por catéter, se puede mantener el tratamiento con Apixaban.

Interrupción temporal:

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

Punción lumbar o anestesia raquídea/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 (p. ej., entumecimiento o debilidad de las piernas, disfunción del intestino o la vejiga). Ante cualquier deterioro neurológico, se requerirá diagnóstico y tratamiento 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 tromboprolifaxis.

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 veces la vida media) 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:

El uso de 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 trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Apixaban en estas situaciones clínicas.

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

El uso concomitante de Apixaban 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 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 aplica las siguientes recomendaciones (*Ver INTERACCIONES*):

- 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, Apixaban se debe usar con precaución;
- Para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar Apixaban ya que la eficacia se puede ver comprometida.

Cirugía de fractura de cadera:

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

Parámetros de laboratorio:

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

PRECAUCIONES:

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, 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 (ej.: 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 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.

Pacientes con prótesis valvulares cardíacas:

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

Pacientes con síndrome antifosfolipídico:

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

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 indican 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 VTE 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) (*Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Para la prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV) los pacientes con insuficiencia renal grave (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 ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de Apixaban, de 2,5 mg administrados 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 Apixaban no está recomendado (*Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

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:

Un bajo peso corporal (≤ 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado.

Pacientes con insuficiencia hepática:

El uso de Apixaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica (*Ver CONTRAINDICACIONES*).

No se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) (*Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT >2 x LSN) o bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN. Por lo tanto, Apixaban debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con Apixaban, se debe medir la función hepática.

Excipientes:

APIXABAN 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:

Inhibidores de CYP3A4 y P-gp:

La administración concomitante de Apixaban con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC medio de Apixaban y un aumento 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 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir), ya que estos medicamentos pueden duplicar la exposición a Apixaban o aumentarla aún más ante la presencia de factores adicionales que aumentan la exposición al Apixaban (p. ej., insuficiencia renal grave).

Es de esperar que 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) aumenten en menor grado la concentración plasmática de Apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis de Apixaban en administración concomitante con inhibidores no potentes de CYP3A4 y/o la P-gp.

Inductores de CYP3A4 y P-gp:

La administración concomitante de Apixaban con inductores potentes de CYP3A4 y a P-gp (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) puede causar una reducción de ~50% en la exposición a Apixaban. En pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministró Apixaban junto con inductores potentes de CYP3A4 y P-gp, que cuando se administró solo.

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

- 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, Apixaban se debe usar con precaución.
- Para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar Apixaban ya que la eficacia se puede ver comprometida.

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

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

La administración combinada de enoxaparina con Apixaban genera un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa.

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

La administración concomitante con clopidogrel, o clopidogrel y AAS, o prasugrel no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin Apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del Apixaban solo.

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

A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con Apixaban.

Apixaban se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con ISRS/IRSN o AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado.

Se notificó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la administración triple de Apixaban, AAS y clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo.

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

Otros tratamientos concomitantes:

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró Apixaban con atenolol o famotidina.

Efecto de Apixaban sobre otros medicamentos:

Los ensayos *in vitro* de Apixaban no mostraron ningún efecto inhibitor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) y mostraron un bajo efecto inhibitor sobre la actividad del CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes.

Apixaban no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 μM . Por lo tanto, no es de esperar que Apixaban altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de la P-gp.

En los ensayos en individuos sanos, Apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno o atenolol.

Carbon activado:

La administración de carbón activado reduce la exposición a Apixaban

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 embriofetal, y toxicidad en animales jóvenes.

Los principales efectos observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica de Apixaban 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 los 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 administró Apixaban no se observaron efectos sobre la fertilidad.

EMBARAZO:

No existen datos sobre el uso del Apixaban en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos de toxicidad reproductiva.

No es recomendable usar Apixaban durante el embarazo.

LACTANCIA:

Se desconoce si Apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Datos obtenidos en animales indican que Apixaban se excreta en la leche. En la leche de ratas, se encontró una relación alta entre la leche y el plasma materno ($C_{max} \sim 8$, $AUC \sim 30$), 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 la lactancia o suspender o evitar el tratamiento con Apixaban.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS:

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

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas frecuentes en los estudios clínicos publicados en relación al uso de Apixaban para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV fueron: hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas.

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas según la clasificación de sistemas y órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas asociadas al uso de Apixaban para cualquiera de sus indicaciones.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad, edema alérgico, anafilaxis, prurito.
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Hemorragia cerebral*
Trastornos oculares	Frecuentes	Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival).
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragias, hematomas, hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención).
	Poco frecuentes	Hemorragia intra-abdominal.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis.
	Poco frecuentes	Hemoptisis.
	Raras	Hemorragia del tracto respiratorio.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Nauseas, hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal, sangrado gingival.
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal, hemorragia de boca, hematoquecia.
	Raras	Hemorragia retroperitoneal.
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Gamma glutamil transferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada.
	Poco frecuentes	Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea.
	Poco frecuentes	Alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Hemorragia muscular.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Hematuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Sangrado en el sitio quirúrgico.
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Sangre oculta en heces positiva.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Hematoma.
	Poco frecuentes	Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y

		hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de incisión (incluyendo hematoma en el lugar de incisión), hemorragia quirúrgica, hemorragia traumática.
--	--	---

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

El uso de Apixaban puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, lo que puede producir anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se dispone de un antídoto para Apixaban.

Una sobredosis con Apixaban puede producir un riesgo más elevado de sangrado. En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostasis quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado).

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

En voluntarios sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de Apixaban redujo la AUC media de Apixaban en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto

en la C_{max} . La 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.

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) ó factor VIIa recombinante.

En un estudio de generación de trombina, al final de la infusión se produjo una reversión evidente de los efectos farmacodinámicos de Apixaban, alcanzándose los valores basales a las 4 horas tras iniciarse una infusión de 30 minutos de un CPP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CPP de 4-factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido Apixaban.

Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben Apixaban. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un hematólogo en caso de sangrados mayores.

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

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ:

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS:

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA:

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos de 2,5 mg y de 5 mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina L. Manzur – Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión: ____/____/____



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370



FLORES Karina Andrea
CUIL 23204930074



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**APITENA®
APIXABAN
2,5 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral**

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

LABORATORIO: Monte Verde S.A.



FLORES Karina Andrea
CUIL 23204930074



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

APITENA®

APIXABAN

5 mg

Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

LABORATORIO: Monte Verde S.A.



FLORES Karina Andrea
CUIL 23204930074



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

APITENA®

APIXABAN

2,5 mg

Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO:

Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos de 2,5 mg.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 2,5 mg contiene:

Apixaban	2,50	mg
Lactosa monohidrato	73,75	mg
Celulosa microcristalina	15,00	mg
Croscarmelosa sódica	6,00	mg
Lauril sulfato de sodio	1,50	mg
Estearato de magnesio	1,25	mg
Opadry II blanco	3,93	mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	0,07	mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina L. Manzur – Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión: Septiembre de 2020.



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370



FLORES Karina Andrea
CUIL 23204930074



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

16 de septiembre de 2021

DISPOSICIÓN N° 7112

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

CERTIFICADO N° 59543

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000505-20-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
APIXABAN 2,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	667639
APIXABAN 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	667642



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
(C1070AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1



Buenos Aires, 16 DE SEPTIEMBRE DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 7112

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59543**

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: MONTE VERDE S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7265

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: APITENA

Nombre Genérico (IFA/s): APIXABAN

Concentración: 2,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

porcentual

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

APIXABAN 2,5 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 73,75 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 15 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 1,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,07 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 1,572 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1,1004 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,3144 mg CUBIERTA 1
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,9432 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: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 10-20-30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 10, 20, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: 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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF02

Acción terapéutica: Antitrombótico. Inhibidor directo del Factor Xa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la 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 mayor o igual a 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática (mayor o igual a Clase 2 escala NYHA). Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

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
FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.	DI-2018-1003-APN-ANMAT#MSYDS	WALDINO R. LOVERA Y DEL CARMEN FERNANDO DE LA MORA (ELABORADOR ALTERNATIVO DE GRANEL DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)	-	PARAGUAY (REPÚBLICA DEL PARAGUAY)
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N°, ESQUINA CALLE 8, DEPARTAMENTO DE POCITO (EDIFICIO II)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

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
MONTE VERDE S.A	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N°, ESQUINA CALLE 8, DEPARTAMENTO DE POCITO (EDIFICIO IV)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N°, ESQUINA CALLE 8, DEPARTAMENTO DE POCITO (EDIFICIO IV)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: APITENA

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)

LACTOSA MONOHIDRATO 147,5 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA 30 mg NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 12 mg NÚCLEO 1
 LAURIL SULFATO DE SODIO 3 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg NÚCLEO 1
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,06 mg CUBIERTA 1
 LACTOSA MONOHIDRATO 3,176 mg CUBIERTA 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2,2232 mg CUBIERTA 1
 TRIACETINA 0,6352 mg CUBIERTA 1
 COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 1,9056 mg CUBIERTA 1

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



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: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 10-20-30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 10, 20, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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: Antitrombótico. Inhibidor directo del Factor Xa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la 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 mayor o igual a 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática (mayor o

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

igual a Clase 2 escala NYHA). Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

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
FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.	DI-2018-1003-APN-ANMAT#MSYDS	WALDINO R. LOVERA Y DEL CARMEN FERNANDO DE LA MORA (ELABORADOR ALTERNATIVO DE GRANEL DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)	-	PARAGUAY (REPÚBLICA DEL PARAGUAY)
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQUINA CALLE 8, DEPARTAMENTO DE POCITO (EDIFICIO II)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQUINA CALLE 8, DEPARTAMENTO DE POCITO (EDIFICIO IV)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQUINA CALLE 8, DEPARTAMENTO DE POCITO (EDIFICIO IV)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	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



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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000505-20-1



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