



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-78-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 4 de Enero de 2023

**Referencia:** 1-0047-2000-000554-21-5

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000554-21-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BETA 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 por el INAME, 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 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 LABORATORIOS BETA 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 TROMBOCAL 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 LABORATORIOS BETA S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION05.PDF / 0 - 13/12/2022 13:03:30, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 02/11/2022 11:48:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 24/08/2021 16:11:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 24/08/2021 16:11:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 24/08/2021 16:11:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 24/08/2021 16:11:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF - 24/08/2021 16:11:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF - 24/08/2021 16:11:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION05.PDF - 24/08/2021 16:11:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION06.PDF - 24/08/2021 16:11:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION07.PDF - 24/08/2021 16:11:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION08.PDF - 24/08/2021 16:11:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION09.PDF - 24/08/2021 16:11:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION10.PDF - 24/08/2021 16:11:55 .

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.- 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 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000554-21-5

ml

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.01.04 15:53:07 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.01.04 15:53:14 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)**

**TROMBOCAL  
APIXABAN**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Contenido:** 200 comprimidos recubiertos

**FORMULA**

**5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Apixaban

5 mg

Povidona, lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492)

c.s.

**Posología:** Ver prospecto adjunto

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Av. San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel  
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo  
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)**

**TROMBOCAL  
APIXABAN**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Contenido:** 168 comprimidos recubiertos

**FORMULA**

**5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Apixaban

5 mg

Povidona, lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492)

c.s.

**Posología:** Ver prospecto adjunto

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Av. San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel  
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo  
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)**

**TROMBOCAL  
APIXABAN**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Contenido:** 60 comprimidos recubiertos

**FORMULA**

**5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

|  |      |
|--|------|
| Apixaban   | 5 mg |
| Povidona, lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492) | c.s. |

**Posología:** ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel  
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo  
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)**

**TROMBOCAL®**  
**APIXABAN**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Contenido:** 56 comprimidos recubiertos

**FORMULA**

**5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

|  |      |
|--|------|
| Apixaban   | 5 mg |
| Povidona, lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492) | c.s. |

**Posología:** ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel  
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo  
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)**

**TROMBOCAL  
APIXABAN**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Contenido:** 20 comprimidos recubiertos

**FORMULA**

**5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

|  |      |
|--|------|
| Apixaban   | 5 mg |
| Povidona, lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492) | c.s. |

**Posología:** ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel  
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo  
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932



**PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)**

**TROMBOCAL  
APIXABAN**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Contenido:** 14 comprimidos recubiertos

**FORMULA**

**5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

|  |      |
|--|------|
| Apixaban   | 5 mg |
| Povidona, lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492) | c.s. |

**Posología:** ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel  
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo  
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)**

**TROMBOCAL  
APIXABAN**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Contenido:** 100 comprimidos recubiertos

**FORMULA**

**2,5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Apixaban

2,5 mg

Povidona, lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492)

c.s.

**Posología:** Ver prospecto adjunto

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Av. San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel  
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo  
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

**TROMBOCAL**  
**APIXABAN**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Contenido:** 60 comprimidos recubiertos

**FORMULA**

**2,5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Apixaban 2,5 mg

Povidona, lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica,  
celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de titanio,  
hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y  
óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492)

c.s.

**Posología:** ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel  
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo  
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)**

**TROMBOCAL  
APIXABAN**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Contenido:** 20 comprimidos recubiertos

**FORMULA**

**2,5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

|  |        |
|--|--------|
| Apixaban   | 2,5 mg |
| Povidona, lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492) | c.s.   |

**Posología:** ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel  
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo  
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)**

**TROMBOCAL  
APIXABAN**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Contenido:** 10 comprimidos recubiertos

**FORMULA**

**2,5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

|  |        |
|--|--------|
| Apixaban   | 2,5 mg |
| Povidona, lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492) | c.s.   |

**Posología:** ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel  
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo  
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO (envase primario)**

**TROMBOCAL  
APIXABAN 5 mg**

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**LABORATORIOS BETA S.A.**



**RODEIRO Omar Daniel**  
CUIL 20168944196



**VENTURA Daniel Hugo**  
CUIL 20161452468



**LIMERES Manuel**  
**Rodolfo**  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO (envase primario)**

**TROMBOCAL  
APIXABAN 2,5 mg**

Lote N°:  
Fecha de vencimiento:

**LABORATORIOS BETA S.A.**



**RODEIRO Omar Daniel**  
CUIL 20168944196



**VENTURA Daniel Hugo**  
CUIL 20161452468



**LIMERES Manuel**  
**Rodolfo**  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE PROSPECTO

### TROMBOCAL APIXABAN Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

#### FORMULAS

##### 2,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Apixaban

2,5 mg

Povidona, lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492)

c.s.

##### 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Apixaban

5 mg

Povidona, lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492)

c.s.

#### ACCION TERAPEUTICA

Agente antitrombótico. Inhibidor directo del Factor Xa. Código ATC: B01AF02.

#### INDICACIONES

Prevención de eventos de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (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 cardíaca 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.



## ACCION FARMACOLOGICAS

El apixaban es un inhibidor potente, reversible, directo y altamente selectivo del sitio activo del Factor Xa cuando es administrado por vía oral. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. El apixaban inhibe el Factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad de protrombinasa. El apixaban no tiene efecto directo en la agregación plaquetaria, pero inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el Factor Xa, el 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.

### Farmacodinamia

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

El apixaban muestra también actividad anti-FXa a través de la reducción de la actividad enzimática del Factor Xa en varios kits comerciales anti-FXa; sin embargo, los resultados difieren entre los kits. Los datos de los estudios clínicos se encuentran solamente disponibles para el estudio cromogénico de heparina Rotachrom. La actividad anti-FXa guarda una estrecha relación directa, lineal, con la concentración plasmática del apixaban, de modo que alcanza los valores máximos cuando el apixaban alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas. La relación entre la concentración plasmática del apixaban y la actividad anti-FXa es aproximadamente lineal en un amplio rango de dosis de apixaban.

La Tabla 1 a continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación. En pacientes que toman apixaban para la prevención del TEV después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, los resultados demuestran una fluctuación menor de 1,6 veces en la actividad anti-FXa máxima y mínima.

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

| <b>Tabla 1. Exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario</b> |   |   |   |   |  |
|--|---|---|---|---|--|
|  | <b>Apixaban<br/>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b> | <b>Apixaban<br/>C<sub>min</sub> (ng/ml)</b> | <b>Actividad Anti-<br/>FXa Máxima<br/>de apixaban<br/>(IU/ml)</b> | <b>Actividad Anti-<br/>FXa Mínima de<br/>apixaban<br/>(IU/ml)</b> |  |
|  | Mediana [Percentil 5/95]                    |   |   |   |  |
| <b>Prevención del TEV: cirugía de reemplazo de cadera o rodilla</b>          |   |   |   |   |  |
| 2,5 mg dos   | 77 [41, 146]                                | 51 [23, 109]                                | 1,3 [0,67; 2,4]   | 0,84 [0,37; 1,8]  |  |

|   |                |               |                 |                  |
|---|----------------|---------------|-----------------|------------------|
| veces al día  |                |               |                 |                  |
| <b>Prevención del ACV y de la embolia sistémica: FANV</b>   |                |               |                 |                  |
| 2,5 mg dos veces al día *   | 123 [69, 221]  | 79 [34, 162]  | 1,8 [1,0; 3,3]  | 1,2 [0,51; 2,4]  |
| 5 mg dos veces al día   | 171 [91, 321]  | 103 [41, 230] | 2,6 [1,4; 4,8]  | 1,5 [0,61; 3,4]  |
| <b>Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP</b>                    |                |               |                 |                  |
| 2,5 mg dos veces al día   | 67 [30, 153]   | 32 [11, 90]   | 1,0 [0,46; 2,5] | 0,49 [0,17; 1,4] |
| 5 mg dos veces al día   | 132 [59, 302]  | 63 [22, 177]  | 2,1 [0,91; 5,2] | 1,0 [0,33; 2,9]  |
| 10 mg dos veces al día  | 251 [111, 572] | 120 [41, 335] | 4,2 [1,8; 10,8] | 1,9 [0,64; 5,8]  |
| * Población con dosis ajustadas basadas en 2 de los 3 criterios de reducción de dosis del ensayo ARISTOTLE. |                |               |                 |                  |

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

### **Eficacia clínica y seguridad**

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

El programa clínico del apixaban tuvo por objeto demostrar la eficacia y seguridad del apixaban para la prevención de TEV en una amplia variedad de pacientes adultos que se sometieron a sustitución electiva de cadera o rodilla. Un total de 8.464 pacientes fueron asignados al azar en dos estudios fundamentales, doble ciego y multinacionales, en los que se comparó el apixaban, 2,5 mg por vía oral dos veces al día (4.236 pacientes) con enoxaparina, 40 mg una vez al día (4.228 pacientes). Incluidos en este total había 1.262 pacientes (618 en el grupo de apixaban) de 75 años de edad o mayores, 1.004 pacientes (499 en el grupo de apixaban) con bajo peso corporal ( $\leq 60$  kg), 1.495 pacientes (743 en el grupo de apixaban) con índice de masa corporal (IMC)  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup>, y 415 pacientes (203 en el grupo de apixaban) con insuficiencia renal moderada.

El estudio ADVANCE-3 incluyó 5.407 pacientes que se sometieron a sustitución electiva de cadera, y el estudio ADVANCE-2, a 3.057 pacientes sometidos a sustitución electiva de rodilla. Los sujetos recibieron apixaban, 2,5 mg por vía oral dos veces al día, o enoxaparina, 40 mg por vía subcutánea una vez al día. La primera dosis de apixaban se dio entre 12 y 24 horas después de la cirugía, mientras que la enoxaparina se inició 9 a 15 horas antes de la cirugía. Tanto el apixaban como la enoxaparina se administraron durante 32 a 38 días en el estudio ADVANCE-3 y durante 10 a 14 días en el estudio ADVANCE-2.

De acuerdo con los antecedentes de los pacientes en la población estudiada de ADVANCE-3 y ADVANCE-2 (8.464 pacientes), el 46% tenía hipertensión, el 10% tenía hiperlipidemia, el 9% tenía diabetes y el 8% tenía enfermedad arterial coronaria.

El apixaban demostró una reducción estadísticamente significativa en el punto final primario compuesto de todas las TEV/todas las muertes de cualquier causa, y en el punto final primario compuesto de TEV mayor, trombosis venosa profunda (TVP) proximal, EP no mortal y muerte

relacionada con TEV, en comparación con la enoxaparina, en la cirugía electiva de sustitución de cadera o de rodilla (ver la Tabla 2).

| <b>Tabla 2. Resultados de eficacia en estudios pivotaes de Fase III</b> |                           |                    |                |                            |                       |                |                    |  |
|---|---------------------------|--------------------|----------------|----------------------------|-----------------------|----------------|--------------------|--|
| <b>Estudio</b>  | <b>ADVANCE-3 (cadera)</b> |                    |                | <b>ADVANCE-2 (rodilla)</b> |                       |                |                    |  |
| <b>Tratamiento del estudio</b>  | <b>Apixaban</b>           | <b>Enoxaparina</b> | <b>Valor p</b> | <b>Apixaban</b>            | <b>Enoxaparina</b>    | <b>Valor p</b> |                    |  |
| <b>Dosis</b>  | 2,5 mg 2 veces al día     | 40 mg 1 vez al día |                |                            | 2,5 mg 2 veces al día |                | 40 mg 1 vez al día |  |
| <b>Duración del tratamiento</b>   | 35 ± 3 d                  | 35 ± 3 d           |                |                            | 12 ± 2 d              |                | 12 ± 2 d           |  |
| <b>Todas las TEV/muertes por cualquier causa</b>                        |                           |                    |                |                            |                       |                |                    |  |
| <b>Número de eventos/sujetos</b>  | 27/1.949                  | 74/1.917           | < 0,0001       | 147/976                    | 243/997               | < 0,0001       |                    |  |
| <b>Tasa de eventos</b>  | 1,39%                     | 3,86%              |                | 15,06%                     | 24,37%                |                |                    |  |
| <b>Riesgo relativo (IC 95%)</b>   | 0,36 (0,22; 0,54)         |                    |                | 0,62 (0,51; 0,74)          |                       |                |                    |  |
| <b>TEV mayor</b>  |                           |                    |                |                            |                       |                |                    |  |
| <b>Número de eventos/sujetos</b>  | 10/2.199                  | 25/2.195           | 0,0107         | 13/1.195                   | 26/1.199              | 0,0373         |                    |  |
| <b>Tasa de eventos</b>  | 0,45%                     | 1,14%              |                | 1,09%                      | 2,17%                 |                |                    |  |
| <b>Riesgo relativo (IC 95%)</b>   | 0,40 (0,15; 0,80)         |                    |                | 0,50 (0,26; 0,97)          |                       |                |                    |  |

Los puntos finales primarios de seguridad de sangrado mayor, el compuesto de sangrado mayor, sangrado no mayor de trascendencia clínica (CRNM) y todos los sangrados, mostraron tasas similares entre los pacientes tratados con apixaban, 2,5 mg, y con enoxaparina, 40 mg (ver la Tabla 3). Todos los criterios de sangrado incluyeron el sangrado del sitio quirúrgico.

| <b>Tabla 3. Resultados de seguridad en estudios pivotaes de Fase III *</b> |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  | <b>ADVANCE-3</b>   |  | <b>ADVANCE-2</b>   |  |
|  | <b>Apixaban<br/>2,5 mg<br/>2 veces al día<br/>35 ± 3 d</b> | <b>Enoxaparina<br/>40 mg<br/>1 vez al día<br/>35 ± 3 d</b> | <b>Apixaban<br/>2,5 mg<br/>2 veces al día<br/>12 ± 2 d</b> | <b>Enoxaparina<br/>40 mg<br/>1 vez al día<br/>12 ± 2 d</b> |
| Todos los tratados   | n = 2.673  | n = 2.659  | n = 1.501  | n = 1.508  |
| <b>Período de tratamiento <sup>1</sup></b>                                 |  |  |  |  |
| Mayor  | 22 (0,8%)  | 18 (0,7%)  | 9 (0,6%)   | 14 (0,9%)  |

|  |             |             |            |            |
|--|-------------|-------------|------------|------------|
| Mortal   | 0           | 0           | 0          | 0          |
| Mayor + CRNM   | 129 (4,8%)  | 134 (5,0%)  | 53 (3,5%)  | 72 (4,8%)  |
| Todos  | 313 (11,7%) | 334 (12,6%) | 104 (6,9%) | 126 (8,4%) |
| <b>Período de tratamiento postquirúrgico <sup>2</sup></b>  |             |             |            |            |
| Mayor  | 9 (0,3%)    | 11 (0,4%)   | 4 (0,3%)   | 9 (0,8%)   |
| Mortal   | 0           | 0           | 0          | 0          |
| Mayor + CRNM   | 96 (3,6%)   | 115 (4,3%)  | 41 (2,7%)  | 56 (3,7%)  |
| Todos  | 261 (9,8%)  | 293 (11,0%) | 89 (5,9%)  | 103 (6,8%) |
| * Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado del sitio quirúrgico.                              |             |             |            |            |
| <sup>1</sup> Incluye eventos que ocurrieron después de la primera dosis de enoxaparina (prequirúrgicos). |             |             |            |            |
| <sup>2</sup> Incluye eventos que ocurrieron después de la primera dosis de apixaban (postquirúrgicos).   |             |             |            |            |

La incidencia general global de reacciones adversas de sangrado, anemia y anomalías de las transaminasas (p. ej., niveles de GPT) fue numéricamente inferior en los pacientes tratados con apixaban en comparación con los tratados con enoxaparina en los estudios de Fase II y III de cirugía electiva de sustitución de cadera y de rodilla.

En el estudio de la cirugía de sustitución de rodilla durante el período de tratamiento, en el grupo tratado con apixaban se diagnosticaron 4 casos de embolia pulmonar (EP), mientras que en el grupo tratado con enoxaparina no se diagnosticó ninguno. No se puede brindar ninguna explicación sobre esta cantidad mayor de EP.

#### Pacientes sometidos a cardioversión

El estudio EMANATE, abierto, multicéntrico, reclutó a 1.500 pacientes sin tratamiento anticoagulante previo o en tratamiento de menos de 48 horas, con FANV programada para cardioversión. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a apixaban o heparina y/o antagonistas de la vitamina K (AVK), para la prevención de acontecimientos cardiovasculares. Se realizó cardioversión eléctrica o farmacológica después de 5 dosis de 5 mg dos veces al día de apixaban (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados; ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION) o al menos 2 horas después de una dosis de carga de 10 mg (o una dosis de carga de 5 mg en pacientes seleccionados; ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION) si se requería cardioversión temprana. En el grupo de apixaban, 342 pacientes recibieron una dosis de carga (331 pacientes recibieron la dosis de 10 mg y 11 pacientes recibieron la dosis de 5 mg).

No se produjeron ACV (0%) en el grupo de apixaban (n = 753) y se produjeron 6 (0,80%) ACV en el grupo de heparina y/o AVK (n = 747; RR 0,00, IC 95%: 0,00; 0,64). Se notificó muerte por cualquier causa en 2 pacientes (0,27%) en el grupo de apixaban y 1 paciente (0,13%) en el grupo de heparina y/o AVK. No se notificaron acontecimientos de embolia sistémica.

Se produjeron acontecimientos de sangrado mayor y NMCR en 3 (0,41%) y 11 (1,50%) pacientes, respectivamente, en el grupo de apixaban, en comparación con 6 (0,83%) y 13 (1,80%) pacientes en el grupo de heparina y/o AVK.

Este estudio exploratorio demostró una eficacia y seguridad comparables entre el grupo tratado con apixaban y el grupo tratado con heparina y/o AVK en procedimientos de cardioversión.

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

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

- ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos
- Edad  $\geq$  75 años
- Hipertensión
- Diabetes mellitus
- Insuficiencia cardíaca sintomática  $\geq$  Clase 2 escala NYHA (New York Heart Association)

#### *Estudio ARISTOTLE*

En el estudio ARISTOTLE se aleatorizaron un total de 18.201 pacientes a un tratamiento doble ciego con 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados [4,7%], ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION) o warfarina (objetivo de RIN 2,0 – 3,0). Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 20 meses.

La edad media fue de 69,1 años, el score CHADS<sub>2</sub> medio fue 2,1, y el 18,9% de los pacientes había sufrido previamente un ACV o ataque isquémico transitorio.

En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en el punto final primario de prevención del ACV (hemorrágico o isquémico) y de la embolia sistémica (ver Tabla 4) en comparación con warfarina.

**Tabla 4. Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE**

|                             | <b>Apixaban<br/>N = 9.120<br/>n (%/año)</b> | <b>Warfarina<br/>N = 9.081<br/>n (%/año)</b> | <b>Cociente de<br/>riesgos<br/>(IC 95%)</b> | <b>Valor p</b> |
|-----------------------------|---|--|---|----------------|
| ACV o embolia sistémica     | 212 (1,27)                                  | 265 (1,60)                                   | 0,79 (0,66; 0,95)                           | 0,0114         |
| ACV                         |   |  |   |                |
| Isquémico o no especificado | 162 (0,97)                                  | 175 (1,05)                                   | 0,92 (0,74; 1,13)                           |                |
| Hemorrágico                 | 40 (0,24)                                   | 78 (0,47)                                    | 0,51 (0,35; 0,75)                           |                |
| Embolia sistémica           | 15 (0,09)                                   | 17 (0,10)                                    | 0,87 (0,44; 1,75)                           |                |

Para pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR) (RIN 2 – 3) fue de un 66%.

El apixaban demostró una reducción del ACV y embolia sistémica en comparación con warfarina a lo largo de los diferentes niveles de TTR; en el cuartil superior de TTR con respecto al centro, el cociente de riesgo (HR [Hazard ratio]) de apixaban frente a warfarina fue 0,73 (IC 95%: 0,38; 1,40).

Los puntos finales secundarios principales de sangrado mayor y muerte por cualquier causa se evaluaron en una estrategia jerárquica preespecificada para controlar el error tipo 1 global en el estudio. También se consiguió una superioridad estadísticamente significativa en los puntos finales

secundarios tanto de sangrado mayor como de muerte por cualquier causa (ver Tabla 5). Cuanto mejor es el control en el monitoreo del RIN, los beneficios observados para apixaban en comparación con warfarina en relación a muerte por cualquier causa disminuyen.

**Tabla 5. Puntos finales secundarios en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE**

|  | <b>Apixaban<br/>N = 9.088<br/>n (%/año)</b> | <b>Warfarina<br/>N = 9.052<br/>n (%/año)</b> | <b>Cociente de<br/>riesgos<br/>(IC 95%)</b> | <b>Valor p</b> |
|--|---|--|---|----------------|
| <b>Sangrado</b>  |   |  |   |                |
| Mayor *  | 327 (2,13)                                  | 462 (3,09)                                   | 0,69 (0,60; 0,80)                           | < 0,0001       |
| Fatal  | 10 (0,06)                                   | 37 (0,24)                                    |   |                |
| Intracraneal   | 52 (0,33)                                   | 122 (0,80)                                   |   |                |
| Mayor + NMCR   | 613 (4,07)                                  | 877 (6,01)                                   | 0,68 (0,61; 0,75)                           | < 0,0001       |
| Todos  | 2.356 (18,1)                                | 3.060 (25,8)                                 | 0,71 (0,68; 0,75)                           | < 0,0001       |
| <b>Otros puntos finales</b>  |   |  |   |                |
| Muerte por cualquier causa   | 603 (3,52)                                  | 669 (3,94)                                   | 0,89 (0,80; 1,00)                           | 0,0465         |
| Infarto de miocardio   | 90 (0,53)                                   | 102 (0,61)                                   | 0,88 (0,66; 1,17)                           |                |
| * Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). |   |  |   |                |

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

Los resultados de eficacia para los subgrupos preespecificados, incluyendo el score CHADS<sub>2</sub>, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ACV o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados de eficacia primaria para la población global del estudio.

La incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado gastrointestinal superior, inferior y rectal) fue 0,76%/año con apixaban y 0,86%/año con warfarina.

Los resultados de sangrado mayor para los grupos preespecificados, incluyendo el score CHADS<sub>2</sub>, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ACV o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados para la población global del estudio.

### *Estudio AVERROES*

En el estudio AVERROES un total de 5.598 pacientes considerados por los investigadores como no candidatos a la terapia con los antagonistas de la vitamina K (AVK), fueron aleatorizados al tratamiento con 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados [6,4%], ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION) o con ácido acetilsalicílico (AAS). El AAS fue administrado en una dosis diaria de 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%), o 324 mg (6,6%) a criterio del investigador. Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 14 meses. La edad media fue de 69,9 años, el score CHADS<sub>2</sub> medio fue 2,0 y el 13,6% de los pacientes había sufrido previamente un ACV o ataque isquémico transitorio.

En el estudio AVERROES las razones más comunes por las que los pacientes se consideraron no adecuados para la terapia con AVK incluyeron incapacidad/imposibilidad para conseguir valores RIN dentro del intervalo requerido (42,6%), pacientes que rechazaron el tratamiento con AVK

(37,4%), score CHADS<sub>2</sub> = 1 junto a la recomendación del médico para no usar AVK (21,3%), pacientes en los que no se podía asegurar la adherencia a las instrucciones del tratamiento con AVK (15,0%), y dificultad real o potencial para contactar al paciente en caso de un cambio urgente de la dosis (11,7%).

El estudio AVERROES fue interrumpido prematuramente basándose en una recomendación del Comité Independiente de Monitoreo de Datos (*Data Monitoring Committee*) debido a la clara evidencia de reducción del ACV y embolia sistémica con un perfil de seguridad aceptable.

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

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

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

|  | <b>Apixaban<br/>N = 2.807<br/>n (%/año)</b> | <b>Acido<br/>acetilsalicílico<br/>N = 2.791<br/>n (%/año)</b> | <b>Cociente de<br/>riesgos<br/>(IC 95%)</b> | <b>Valor p</b> |
|--|---|---|---|----------------|
| ACV o embolia sistémica *  | 51 (1,62)                                   | 113 (3,63)  | 0,45 (0,32; 0,62)                           | < 0,0001       |
| ACV  |   |   |   |                |
| Isquémico o no especificado  | 43 (1,37)                                   | 97 (3,11)   | 0,44 (0,31; 0,63)                           |                |
| Hemorrágico  | 6 (0,19)                                    | 9 (0,28)  | 0,67 (0,24; 1,88)                           |                |
| Embolia sistémica  | 2 (0,06)                                    | 13 (0,41)   | 0,15 (0,03; 0,68)                           |                |
| ACV, embolia sistémica, IM, o muerte vascular **   | 132 (4,21)                                  | 197 (6,35)  | 0,66 (0,53; 0,83)                           | 0,003          |
| Infarto de miocardio   | 24 (0,76)                                   | 28 (0,89)   | 0,86 (0,50; 1,48)                           |                |
| Muerte vascular  | 84 (2,65)                                   | 96 (3,03)   | 0,87 (0,65; 1,02)                           |                |
| Muerte por cualquier causa *   | 111 (3,51)                                  | 140 (4,42)  | 0,79 (0,62; 1,02)                           | 0,068          |
| * Evaluados siguiendo una estrategia de prueba secuencial para controlar el error tipo 1 global en el estudio. |   |   |   |                |
| * Punto final secundario.  |   |   |   |                |

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

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

|                 | <b>Apixaban<br/>N = 2.798<br/>n (%/año)</b> | <b>Acido<br/>acetilsalicílico<br/>N = 2.780<br/>n (%/año)</b> | <b>Cociente de<br/>riesgos<br/>(IC 95%)</b> | <b>Valor p</b> |
|-----------------|---|---|---|----------------|
| Mayor *         | 45 (1,41)                                   | 29 (0,92)   | 1,54 (0,96; 2,45)                           | 0,0716         |
| Fatal, n        | 5 (0,16)                                    | 5 (0,16)  |   |                |
| Intracraneal, n | 11 (0,34)                                   | 11 (0,35)   |   |                |
| Mayor + NMCR *  | 140 (4,46)                                  | 101 (3,24)  | 1,38 (1,07; 1,78)                           | 0,0144         |

|  |             |            |                   |        |
|--|-------------|------------|-------------------|--------|
| Todos  | 325 (10,85) | 250 (8,32) | 1,30 (1,10; 1,53) | 0,0017 |
| * Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). |             |            |                   |        |
| * Sangrado no mayor clínicamente relevante.  |             |            |                   |        |

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

El programa clínico (AMPLIFY: apixaban frente a enoxaparina/warfarina, AMPLIFY-EXT: apixaban frente a placebo) se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para el tratamiento de la TVP y/o EP (AMPLIFY), y la terapia extendida para la prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la TVP y/o EP (AMPLIFY-EXT). Ambos estudios fueron ensayos aleatorizados, de grupos paralelos, doble ciego, multinacionales, en pacientes con TVP proximal sintomática o EP sintomática. Las variables clave de seguridad y eficacia fueron evaluadas por un comité ciego independiente.

#### *Estudio AMPLIFY*

En el estudio AMPLIFY un total de 5.395 pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento con apixaban 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de 5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral durante 6 meses, o enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea durante al menos 5 días (hasta conseguir un RIN  $\geq 2$ ) y warfarina (objetivo de RIN en un rango de 2,0 – 3,0) por vía oral durante 6 meses.

La edad media fue de 56,9 años y el 89,8% de los pacientes aleatorizados padecía eventos de TEV no provocados.

Para los pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje del tiempo medio en el rango terapéutico (RIN 2,0 – 3,0) fue de 60,9. Apixaban mostró una reducción en el TEV sintomático recurrente o muerte relacionada con TEV en los distintos niveles de TTR; en el cuartil más alto de TTR respecto al control de los centros, el riesgo relativo de apixaban vs enoxaparina/warfarina fue de 0,79 (IC 95%: 0,39; 1,61).

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

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



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

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

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

**Tabla 9. Resultados de sangrado en el estudio AMPLIFY**

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

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

#### *Estudio AMPIFY-EXT*

En el estudio AMPLIFY-EXT un total de 2.482 pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con 2,5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral, apixaban 5 mg dos veces al día por vía oral, o placebo durante 12 meses después de completar entre 6 y 12 meses de tratamiento anticoagulante inicial. De éstos, 836 pacientes (33,7%) participaron en el estudio AMPLIFY antes de incluirse en el estudio AMPLIFY-EXT.

La edad media fue de 56,7 años y el 91,7% de los pacientes aleatorizados padecía eventos de TEV no provocados.

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

**Tabla 10. Resultados de eficacia del estudio AMPLIFY-EXT**

|  | <b>Apixaban<br/>2,5 mg<br/>(N = 840)</b> | <b>Apixaban<br/>5,0 mg<br/>(N = 813)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 829)</b> | <b>Riesgo relativo<br/>(IC 95%)</b>                 |   |
|--|--|--|------------------------------|---|---|
|  |  |  |                              | <b>Apixaban<br/>2,5 mg<br/>frente a<br/>placebo</b> | <b>Apixaban<br/>5,0 mg<br/>frente a<br/>placebo</b> |
|  | <b>n (%)</b>                             |  |                              |   |   |

|   |          |          |          |                        |                        |
|---|----------|----------|----------|------------------------|------------------------|
| TEV o muerte por cualquier causa  | 19 (2,3) | 14 (1,7) | 77 (9,3) | 0,24<br>(0,15; 0,40) ‡ | 0,19<br>(0,11; 0,33) ‡ |
| TVP *   | 6 (0,7)  | 7 (0,9)  | 53 (6,4) |                        |                        |
| EP *  | 7 (0,8)  | 4 (0,5)  | 13 (1,6) |                        |                        |
| Muerte por cualquier causa  | 6 (0,7)  | 3 (0,4)  | 11 (1,3) |                        |                        |
| TEV recurrente o muerte relacionada con TEV   | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 73 (8,8) | 0,19<br>(0,11; 0,33)   | 0,20<br>(0,11; 0,34)   |
| TEV recurrente o muerte de origen CV  | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 76 (9,2) | 0,18<br>(0,10; 0,32)   | 0,19<br>(0,11; 0,33)   |
| TVP no fatal *  | 6 (0,7)  | 8 (1,0)  | 53 (6,4) | 0,11<br>(0,05; 0,26)   | 0,15<br>(0,07; 0,32)   |
| EP no fatal *   | 8 (1,0)  | 4 (0,5)  | 15 (1,8) | 0,51<br>(0,22; 1,21)   | 0,27<br>(0,09; 0,80)   |
| Muerte relacionada con TEV  | 2 (0,2)  | 3 (0,4)  | 7 (0,8)  | 0,28<br>(0,06; 1,37)   | 0,45<br>(0,12; 1,71)   |
| ‡ Valor p < 0,0001.   |          |          |          |                        |                        |
| * Para pacientes con más de un evento, a fin de atribuirlos a la variable compuesta, sólo fue notificado el primer evento (ej, si un sujeto experimenta tanto una TVP como después un EP, solo se notificó la TVP). |          |          |          |                        |                        |
| * Los sujetos individuales podían experimentar más de un evento y se representaron en ambas clasificaciones.  |          |          |          |                        |                        |

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

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

| <b>Tabla 11. Resultados de sangrado en el estudio AMPLIFY-EXT</b> |                         |                         |                  |   |   |
|---|-------------------------|-------------------------|------------------|---|---|
|   | <b>Apixaban</b>         | <b>Apixaban</b>         | <b>Placebo</b>   | <b>Riesgo relativo (IC 95%)</b>         |   |
|   | <b>2,5 mg (N = 840)</b> | <b>5,0 mg (N = 813)</b> | <b>(N = 829)</b> | <b>Apixaban 2,5 mg frente a placebo</b> | <b>Apixaban 5,0 mg frente a placebo</b> |
|   | <b>n (%)</b>            |                         |                  |   |   |
| Mayor   | 2 (0,2)                 | 1 (0,1)                 | 4 (0,5)          | 0,49<br>(0,09; 2,64)                    | 0,25<br>(0,03; 2,24)                    |
| Mayor +   | 27 (3,2)                | 35 (4,3)                | 22 (2,7)         | 1,20                                    | 1,62                                    |

|       |           |            |          |                      |                      |
|-------|-----------|------------|----------|----------------------|----------------------|
| NMCR  |           |            |          | (0,69; 2,10)         | (0,96; 2,73)         |
| Menor | 75 (8,9)  | 98 (12,1)  | 58 (7,0) | 1,26<br>(0,91; 1,75) | 1,70<br>(1,25; 2,31) |
| Todos | 94 (11,2) | 121 (14,9) | 74 (9,0) | 1,24<br>(0,93; 1,65) | 1,65<br>(1,26; 2,16) |

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

## Farmacocinética

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta del apixaban es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg. El 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. El apixaban puede tomarse con o sin alimentos.

El apixaban demuestra una farmacocinética lineal con aumentos proporcionales a la dosis en la exposición a dosis orales de hasta 10 mg. En dosis  $\geq 25$  mg, el apixaban muestra una absorción limitada por la disolución, con reducción de la biodisponibilidad. Los parámetros de exposición al apixaban muestran variabilidad baja a moderada, que se expresa en una variabilidad intrasujeto y entre sujetos ~20% y ~30%, 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 la administración oral de 2 comprimidos enteros 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 21% y 16% inferiores, 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 farmacocinético de apixaban proporcional a la dosis, los resultados de biodisponibilidad obtenidos de los estudios realizados son aplicables a dosis menores de apixaban.

### Distribución

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

### Biotransformación y eliminación

El 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 del 27% de la depuración total. Se observaron

contribuciones adicionales de la excreción biliar e intestinal directa en estudios clínicos y no clínicos, respectivamente.

El 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. El apixaban es metabolizado principalmente vía CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2J2. El apixaban intacto es el principal componente hallado en el plasma humano sin metabolitos circulantes activos presentes. El 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 del apixaban no se vio afectada en la disfunción renal. La exposición al apixaban aumentó 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 del apixaban y la actividad anti-FXa.

En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de apixaban se incrementó 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 que comparaba 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, puntaje Child-Pugh A 5 (n = 2), y 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh B 7 [n = 6] y puntaje 8 [n = 2]) contra 16 sujetos control sanos, la farmacocinética y la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de apixaban no sufrieron alteraciones en los sujetos con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-Factor Xa y en la RIN fueron similares entre los sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada y los sujetos sanos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad) mostraron concentraciones plasmáticas más altas que los más jóvenes, con valores medios 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 de Fase I 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 los resultados de Fase I.

### *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 entre farmacocinética y 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, PTTa) después de la administración de un amplio rango de dosis (0,5 a 50 mg). La relación entre la concentración plasmática de apixaban y la actividad del anti-factorXa 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.

## **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**

### ***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.

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

*En pacientes sometidos a una cirugía de sustitución de cadera:*

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

*En pacientes sometidos a una cirugía de sustitución 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  $\leq$  60 kg, o creatinina sérica  $\geq$  1,5 mg/dl (133 micromoles/l).

El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

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

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

La dosis recomendada de apixaban para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Cuando esté indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día después de completar 6 meses de

tratamiento con apixaban 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la Tabla que se muestra a continuación (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS).

|  | <b>Pauta de tratamiento</b>                        | <b>Dosis máxima diaria</b> |
|--|--|----------------------------|
| <b>Tratamiento de la TVP o EP</b>  | 10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días | 20 mg                      |
|  | Seguida de 5 mg dos veces al día                   | 10 mg                      |
| <b>Prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de completar 6 meses de tratamiento de TVP o EP</b> | 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 PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

#### **Dosis omitidas**

Si deja de tomar una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente TROMBOCAL 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 con otros medicamentos y otras formas de interacción). Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

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

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

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

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

#### **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 la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es

necesario un ajuste de dosis (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética).

- Para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$  kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética).

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15 – 29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS y CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética):

- Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de la 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 lo tanto no se recomienda apixaban (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS y CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética).

### **Insuficiencia hepática**

TROMBOCAL 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 (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS y CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética).

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

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

Antes de iniciar el tratamiento con TROMBOCAL se debe evaluar 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 CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética, y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

FANV: no se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver *Reducción de dosis*).

### **Género**

No es necesario ajustar la dosis (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

### **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 Y ADVERTENCIAS y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

FANV: no se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver *Reducción de dosis*).

### **Pacientes sometidos a cardioversión**

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

En pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, deben administrarse al menos 5 dosis de apixaban 5 mg dos veces al día antes de la cardioversión (2,5 mg dos veces al día en pacientes que cumplen las condiciones de reducción de dosis [ver *Reducción de dosis e Insuficiencia renal*]) para asegurar una anticoagulación adecuada (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de apixaban, debe administrarse una dosis de carga de 10 mg, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. El régimen de dosificación debe reducirse a una dosis de carga de 5 mg, seguida de dosis de 2,5 mg dos veces al día, si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis (ver *Reducción de dosis e Insuficiencia renal*). La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

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. No hay información disponible a la fecha.

### **Forma de administración**

Para administración oral.

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

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

Luego de triturar los comprimidos, apixaban es estable en agua, G5A, jugo de manzana o puré de manzana por hasta 4 horas.



## CONTRAINDICACIONES

No se debe administrar apixaban en los siguientes casos:

- 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 (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética).
- 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 (UFH), 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 POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION) o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso o arterial central (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

## PRECAUCIONES Y 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 TROMBOCAL. Se recomienda usar con precaución en situaciones clínicas que aumentan el riesgo de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de TROMBOCAL si se produce una hemorragia grave (ver REACCIONES ADVERSAS y SOBREDOSIFICACION).

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 (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacodinamia).

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

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier 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 (ISRSs) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs), o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico.

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

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

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

En un estudio clínico en pacientes de alto riesgo tras síndrome coronario agudo, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor, clasificado según ISTH (*International Society on Thrombosis and Hemostasis*) para 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*

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

#### *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 TROMBOCAL en este grupo de pacientes.

#### *Pacientes con síndrome antifosfolípido*

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 antifosfolípido. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardioplipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

#### *Cirugía y procedimientos invasivos*

TROMBOCAL debe discontinuarse al menos 24 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.

TROMBOCAL 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.

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

#### *Interrupción temporal*

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo TROMBOCAL, 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 TROMBOCAL debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible.

#### *Punción o anestesia raquídea o epidural*

Cuando se emplea anestesia neuraxial (anestesia raquídea o epidural) o se realiza punción raquídea (lumbar) o epidural, los pacientes tratados con agentes antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas están en riesgo de desarrollar un hematoma epidural o raquídeo que puede ocasionar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos puede aumentar con el uso postoperatorio 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 TROMBOCAL. El riesgo puede aumentar también con la punción epidural o raquídea traumática repetida. La aparición de signos y síntomas de deterioro neurológico debe ser estrictamente monitoreado (p. ej., entumecimiento o debilidad de las piernas, disfunción del intestino o la vejiga). Ante cualquier deterioro neurológico, se requerirá diagnóstico y tratamientos urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico deberá ponderar los riesgos y beneficios posibles en pacientes que reciben o recibirán tratamiento anticoagulante con fines de trombopprofilaxis.

No existe experiencia clínica sobre el uso de apixaban con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de que exista dicha necesidad y de acuerdo con los datos de farmacocinética (PK), debe transcurrir un intervalo de 20 a 30 horas (es decir, 2x vida media) entre la última dosis de 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 trombólisis o embolectomía pulmonar*

TROMBOCAL 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.

#### *Pacientes con cáncer activo*

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

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La limitada cantidad de datos clínicos indica que las concentraciones plasmáticas de apixaban se incrementan en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15 – 29 ml/min), lo que puede llevar a un riesgo aumentado de sangrado. Para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15 – 29 ml/min) (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION y CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética).

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  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$  kg, deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética).

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

#### *Peso corporal*

Un bajo peso corporal ( $\leq 60$  kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética).

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

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT  $> 2 \times$  LSN) o bilirrubina total  $\geq 1,5 \times$  LSN. Por tanto, TROMBOCAL debe utilizarse

con precaución en esta población (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética). Antes de iniciar el tratamiento con TROMBOCAL, se debe evaluar la función hepática.

Recomendaciones de uso:

1. La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.
2. Debido a que aún no hay disponible 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 los pacientes acerca de:
  - a. La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
  - b. Signos y síntomas de alarma y cuándo es necesario solicitar la atención de un profesional.
  - c. La necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos o cualquier personal de salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.
  - d. Que, durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.
4. No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.
5. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia.
6. Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

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

No se recomienda el uso de TROMBOCAL en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición al apixaban (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción) o aumentarla aún más ante la presencia de factores adicionales que aumentan la exposición al apixaban (p. ej., insuficiencia renal grave).

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

El uso concomitante de TROMBOCAL 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 aplican las siguientes recomendaciones (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción):

- Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, 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 no electiva de fractura de cadera. Por tanto, no es recomendable en estos pacientes.

### *Parámetros de laboratorio*

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

### *Información sobre excipientes*

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

### ***Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción***

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

La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó dos veces el AUC media del apixaban, y aumentó 1,6 veces la  $C_{max}$  media de apixaban. No se recomienda el uso de TROMBOCAL 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) (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

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 del CYP3A4 y/o la P-gp. Por ejemplo, el diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces los valores medios del AUC de apixaban y aumentó 1,3 veces la  $C_{max}$ . El naproxeno (500 mg en dosis única), inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, los valores medios del AUC y la  $C_{max}$  de apixaban. La claritromicina (500 mg dos veces al día), un inhibidor de la P-gp e inhibidor potente del CYP3A4, aumentó 1,6 veces y 1,3 veces el AUC medio y la  $C_{max}$  de apixaban, respectivamente.

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

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

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

### ***Anticoagulantes, inhibidores de la agregación plaquetaria, ISRSs, IRSNs y AINEs***

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

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

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

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

El naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó 1,5 y 1,6 veces los valores del AUC media y la  $C_{max}$  de apixaban, respectivamente. Aumentos esperables en los valores de las pruebas de coagulación fueron observados para apixaban. No se observó cambio en el efecto del naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por el ácido araquidónico, ni se observó prolongación del tiempo de sangrado de trascendencia clínica después de la coadministración de apixaban y naproxeno.

A pesar de estos resultados, algunas personas pueden mostrar una respuesta farmacodinámica más intensa cuando se coadministran agentes antiplaquetarios con el apixaban. Se debe usar TROMBOCAL con precaución cuando se coadministra con ISRSs, IRSNs o AINEs (incluido el ácido acetilsalicílico), porque estos medicamentos generalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se informó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la triple combinación de apixaban, ácido acetilsalicílico y clopidogrel en un estudio clínico con pacientes con síndrome coronario agudo (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

No se recomienda la coadministración de medicamentos relacionados con sangrado grave y TROMBOCAL, tales como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (p.ej., clopidogrel), dipyridamol, dextrano y sulfpirazona.

#### ***Otros tratamientos concomitantes***

No se observó interacción farmacocinética ni farmacodinámica de trascendencia clínica cuando se coadministró apixaban con atenolol o famotidina. La administración concomitante de apixaban, 10 mg, con atenolol, 100 mg, no tuvo efecto de relevancia clínica en la farmacocinética de apixaban. Después de la administración concomitante de los dos medicamentos, los valores del AUC media y la  $C_{max}$  del apixaban fueron 15% y 18% más bajos que cuando se administra solo. La administración de 10 mg de apixaban con 40 mg de famotidina no tuvo efecto en el AUC ni la  $C_{max}$  de apixaban.

#### ***Efectos del apixaban en otros productos farmacéuticos***

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

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

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

*Naproxeno:* la coadministración de dosis únicas de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE de uso frecuente, no tuvo efecto en el AUC ni la  $C_{max}$  del naproxeno.

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



### ***Carbón activado***

La administración de carbón activado reduce la exposición a apixaban (ver SOBREDOSIFICACION).

### ***Carcinogénesis, mutagénesis 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 efectos principales observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica del apixaban en los parámetros de la 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 de 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 el apixaban se excreta en la leche. En la leche de ratas, se encontró una relación alta entre la leche y el plasma materno ( $C_{max}$  de aproximadamente 8, AUC de aproximadamente 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede descartar que exista algún riesgo en los recién nacidos y lactantes.

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

### ***Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias***

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

## **REACCIONES ADVERSAS**

### ***Resumen del perfil de seguridad***

La seguridad del apixaban se ha investigado en 7 ensayos clínicos de Fase 3 incluyendo más de 21.000 pacientes. Más de 5.000 pacientes fueron incluidos en estudios de prevención del TEV, más de 11.000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de

TEV, con una exposición total media de 20 días, 1,7 años y 221 días, respectivamente (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS).

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

En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con apixaban, 2,5 mg dos veces al día, experimentó reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con apixaban fue de un 10% en los estudios de apixaban frente a enoxaparina. En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue del 24,3% en el estudio de apixaban frente a warfarina, y de un 9,6% en el estudio de apixaban frente a ácido acetilsalicílico.

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

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

### **Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas se presentan en la Tabla a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas (MedDRA) y su frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente.

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

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

|  |                 |                 |                 |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma postoperatorio, hemorragia de heridas, hematoma del vaso en el sitio de la punción y hemorragia en el sitio del catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión (incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia quirúrgica | Poco frecuentes | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| Hemorragia traumática  | Desconocidas    | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| <p>* No hubo recurrencias de prurito generalizado en CV 185057 (prevención a largo plazo de TEV).</p> <p>♦ El término “hemorragia cerebral” abarca todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (es decir, ACV hemorrágico o en putamen, hemorragias cerebelosas, intraventriculares o subdurales).</p>   |                 |                 |                 |

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

#### **Reporte de sospecha de reacciones adversas**

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

#### **SOBREDOSIFICACION**

Aún no está disponible un antídoto contra TROMBOCAL. Una sobredosis de apixaban puede aumentar el riesgo de sangrado. Si surgen complicaciones hemorrágicas, se debe suspender el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse el inicio de un tratamiento apropiado, como la hemostasia quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado.

En estudios clínicos controlados, el apixaban, administrado por vía oral a sujetos sanos en dosis de hasta 50 mg diarios durante 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no tuvo ningún efecto adverso de trascendencia clínica.

En voluntarios sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixaban, redujo el 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) o Factor VIIa recombinante. Tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de apixaban al final de la infusión, y se alcanzaron los valores basales a las 4 horas de iniciarse una infusión de 30 minutos de un 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. Se debe considerar la readministración del Factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

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

La hemodiálisis disminuyó el 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.

En caso de sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

**Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”**

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

**Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”**

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

**Hospital Nacional “Prof. A. Posadas”**

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

**Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica”**

Tel: (0221) 451-5555.

## **PRESENTACIONES**

TROMBOCAL 2,5 mg: envases conteniendo 10, 20 y 60 comprimidos recubiertos. UHE: 100 comprimidos recubiertos.

TROMBOCAL 5 mg: envases conteniendo 14, 20, 56 y 60 comprimidos recubiertos. UHE: 168 y 200 comprimidos recubiertos.

## **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Ante cualquier inconveniente con el producto usted 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 al 0-800-333-1234

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Fecha de la última revisión:



VENTURA Daniel Hugo  
CUIL 20161452468



RODEIRO Omar Daniel  
CUIL 20168944196



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

### TROMBOCAL APIXABAN Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

#### FORMULAS

##### 2,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

|  |        |
|--|--------|
| Apixaban   | 2,5 mg |
| Povidona, lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492) | c.s.   |

##### 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

|  |      |
|--|------|
| Apixaban   | 5 mg |
| Povidona, lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492) | c.s. |

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO.

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

#### **Contenido**

- 1. Qué es TROMBOCAL y para qué se utiliza**
- 2. Antes de tomar TROMBOCAL**
- 3. Cómo tomar TROMBOCAL**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Información adicional**

#### **1. Qué es TROMBOCAL y para qué se utiliza**

TROMBOCAL 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.

TROMBOCAL se usa en adultos:

- Para prevenir la formación de coágulos de sangre (trombosis venosa profunda [TVP]) después de una operación de reemplazo de cadera o rodilla. Después de una operación de cadera o rodilla usted puede tener un mayor riesgo de que se le formen coágulos de sangre en las venas de las piernas. Esto puede causar hinchazón en las piernas, con o sin dolor. Si un coágulo de sangre viaja de la pierna a sus pulmones, puede impedir el flujo de sangre, causando dificultad para respirar, con o sin dolor en el pecho. Esta condición médica (embolismo pulmonar) supone un riesgo para su vida y requiere atención médica inmediata.
- 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. Los coágulos sanguíneos se pueden desprender, moverse hasta el cerebro y provocar un accidente cerebrovascular (ACV), o moverse a otros órganos evitando una correcta irrigación del mismo (también conocida como embolia sistémica). Un accidente cerebrovascular puede tener riesgo para la vida y requiere atención médica inmediata.
- Para tratar coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en los vasos sanguíneos de las piernas y/o de los pulmones.

## **2. Antes de tomar TROMBOCAL**

**No tome TROMBOCAL sin consultar antes a su médico:**

- Si es alérgico a apixaban o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si sangra excesivamente o más de lo esperado.
- 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 (por ejemplo, warfarina, rivaroxabán, dabigatran o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante, mientras tenga una vía arterial o venosa y sea tratado con heparina para mantener esa vía abierta, o cuando se le inserte un tubo en un vaso sanguíneo (ablación por catéter) para tratar un ritmo cardíaco irregular (arritmia).

### **Advertencias y precauciones**

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

**Informe a su médico antes de tomar este medicamento** si presenta alguna de estas situaciones:

**Un riesgo aumentado de sangrado** como, por ejemplo:

- Trastornos hemorrágicos, incluyendo situaciones que resulten en una disminución de la actividad plaquetaria.
- Presión arterial muy alta, no controlada con tratamiento médico.
- Es usted mayor de 75 años.



- Pesa usted 60 kg o menos.
- Tiene una enfermedad renal grave o está sometido a diálisis.
- Tiene un problema del hígado o historial de problemas del hígado.
- Tuvo un catéter o recibió una inyección en la columna vertebral (para anestesia o alivio del dolor). Su médico le indicará que deje pasar un mínimo de 5 horas después de retirar el catéter antes de tomar TROMBOCAL.
- 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:

- Si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolípido (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre), informe a su médico para que modifique su tratamiento.
- TROMBOCAL se utilizará con precaución en pacientes con alteraciones en la función del hígado. TROMBOCAL debe usarse con precaución si usted presenta alguna condición que tenga un riesgo mayor de hemorragia. **En caso de presentar hemorragia, debe suspender el medicamento y comunicarse inmediatamente con su médico.**

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

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

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

Aún no está disponible un antídoto para TROMBOCAL, por lo cual es necesario que su médico evalúe continuamente el cumplimiento de su tratamiento, así como la necesidad de ajustar o interrumpir el mismo en determinadas situaciones como por ejemplo, aparición de sangrados u otro efecto adverso, realización de cirugías, ajuste de dosis por cambios en el funcionamiento de sus riñones, posibles cambios en el efecto de TROMBOCAL debido al uso de otros medicamentos, necesidad de cambiar el tipo de anticoagulante, etc.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de TROMBOCAL en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

### **Uso de TROMBOCAL con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos.

Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos de TROMBOCAL y algunos medicamentos pueden disminuir sus efectos. Su médico decidirá si debe ser tratado con TROMBOCAL si está tomando estos medicamentos y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

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

- Algunos medicamentos para las infecciones fúngicas (por ejemplo, ketoconazol, etc.).
  - Algunos 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).
  - Medicamentos antidepresivos de la clase de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.
- Los siguientes medicamentos pueden reducir la capacidad de TROMBOCAL de prevenir la formación de coágulos de sangre:

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

#### **Embarazo y lactancia**

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

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

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

#### **TROMBOCAL contiene lactosa (un tipo de azúcar) y sodio**

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, que equivale a la condición “libre de sodio”.

### **3. Cómo tomar TROMBOCAL**

Siga exactamente las instrucciones de administración proporcionadas por su médico.

No tome TROMBOCAL en dosis más altas ni por más tiempo que el indicado por el médico.

Consulte con su médico si no está seguro.

#### **Dosis**

Tome el comprimido con agua. TROMBOCAL puede tomarse con o sin alimentos.

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

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

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

Instrucciones para triturar:

- 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 líquidos (por ejemplo, 30 ml), e ingerir ese líquido.

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

### **Tome TROMBOCAL de acuerdo a las siguientes recomendaciones:**

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

La dosis recomendada de TROMBOCAL es de un comprimido de TROMBOCAL 2,5 mg dos veces al día.

Por ejemplo, tome un comprimido por la mañana y otro por la noche. Trate de tomar los comprimidos a la misma hora cada día para conseguir un mejor efecto del tratamiento.

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

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

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

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

La dosis recomendada de TROMBOCAL es de un comprimido de TROMBOCAL 5 mg dos veces al día.

La dosis recomendada de TROMBOCAL es de un comprimido de TROMBOCAL 2,5 mg dos veces al día sí:

- Tiene la función renal gravemente disminuida.
- Tiene dos o más de los siguientes factores:
  - Sus resultados de los análisis de sangre sugieren un deficiente funcionamiento del riñón (el valor de creatinina sérica es de 1,5 mg/dl [133 micromoles/l] o superior).
  - Tiene una edad igual o superior a 80 años.
  - Su peso es igual o inferior a 60 kg.

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

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

La dosis recomendada es de dos comprimidos de TROMBOCAL 5 mg dos veces al día durante los primeros 7 días, por ejemplo, dos comprimidos por la mañana y dos comprimidos por la noche.

Después de 7 días la dosis recomendada es de un comprimido de TROMBOCAL 5 mg dos veces al día, por ejemplo, un comprimido por la mañana y otro por la noche.

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

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

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

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

- Cambio de TROMBOCAL a medicamentos anticoagulantes:

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

- Cambio de medicamentos anticoagulantes a TROMBOCAL:

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

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

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

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

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

#### **Pacientes sometidos a cardioversión**

Si su latido cardíaco necesita ser recuperado mediante un proceso llamado cardioversión, tome TROMBOCAL 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 TROMBOCAL**

- Tome la dosis en cuanto se acuerde y:
- Tome la siguiente dosis de TROMBOCAL 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,** consulte a su médico.

#### **Si interrumpe el tratamiento con TROMBOCAL**

NO INTERRUMPA EL TRATAMIENTO CON TROMBOCAL SIN HABLAR PRIMERO CON SU MÉDICO, PORQUE EL RIESGO DE DESARROLLAR UN COÁGULO DE SANGRE AUMENTA SI INTERRUPE EL TRATAMIENTO.

#### **Si toma más TROMBOCAL del que debe**

Informe inmediatamente a su médico si ha tomado una dosis mayor que la dosis recetada de TROMBOCAL. Lleve el envase del medicamento a su médico, aunque no queden comprimidos.

Si toma más TROMBOCAL que la dosis recomendada, puede aumentar el riesgo de sangrado. Si ocurre una hemorragia, pueden ser necesarias una cirugía, transfusiones de sangre.

**Si ha tomado una dosis mayor a la indicada o en caso de sobredosis o ingestión accidental, contacte a su médico, o consulte al hospital más cercano o a los siguientes Centros de Toxicología, indicando el medicamento y la cantidad tomada:**

**Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”**

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

**Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”**

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

**Hospital Nacional “Prof. A. Posadas”**

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

**Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica”**

Tel: (0221) 451-5555.

**SI TIENE CUALQUIER OTRA DUDA SOBRE EL USO DE ESTE MEDICAMENTO, CONSULTE A SU MÉDICO.**

#### **4. Posibles efectos adversos**

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

TROMBOCAL puede administrarse en tres condiciones distintas. Los efectos adversos conocidos y la frecuencia con que se producen pueden ser distintos y, por tanto, se indican por separado a continuación. Para esas condiciones, el efecto adverso más frecuente de apixaban, el principio activo de TROMBOCAL, es el sangrado, que puede poner en peligro la vida del paciente y requiere atención médica inmediata.

Si usted presenta uno o más de los siguientes síntomas o eventos adversos, debe acudir de inmediato a su médico.

Los siguientes efectos adversos se han notificado cuando se toma apixaban, el principio activo de TROMBOCAL, en la prevención de la formación de coágulos sanguíneos en las operaciones de reemplazo de cadera o rodilla:

##### **Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- Anemia, que puede causar cansancio o palidez
- Sangrado que incluye:
  - Hematoma e hinchazón
- Náuseas (sensación de malestar)

##### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)**

- Disminución del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación)
- Sangrado:
  - Después de una operación, que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración) o del sitio de una inyección
  - Del estómago, el intestino o sangre brillante/roja en las heces
  - Sangre en la orina
  - Sangre por la nariz
  - Sangre por la vagina

- Presión arterial baja que puede producir desvanecimiento o latidos más rápidos del corazón
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
  - Función anormal del hígado
  - Aumento de algunas enzimas del hígado
  - Aumento de la bilirrubina, un producto derivado de los glóbulos rojos de la sangre, que puede causar coloración amarilla de la piel y los ojos
- Picazón

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)**

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que pueden causar: 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
- Sangrado:
  - En un músculo
  - En los ojos
  - De las encías y tos con sangre
  - Del recto
- Caída del pelo

**Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)**

- Sangrado:
  - En el cerebro o médula espinal
  - En los pulmones o garganta
  - En la boca
  - Dentro del abdomen o dentro del espacio detrás de la cavidad abdominal
  - De hemorroides
  - Pruebas que muestren sangre en orina o heces
- Erupción en la piel

Los siguientes efectos adversos se han notificado cuando se toma apixaban, el principio activo de TROMBOCAL, para prevenir la formación de coágulos sanguíneos en el corazón en pacientes con latido irregular del corazón y al menos un factor de riesgo adicional:

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- Sangrado que incluye:
  - Sangre en los ojos
  - Sangrado del estómago, el intestino o sangre oscura/negra en las heces
  - Sangre por el recto
  - Sangre en orina
  - Sangrado de la nariz
  - Sangre de las encías
  - Hematoma e hinchazón
- Anemia que puede producir cansancio o palidez
- Baja presión de la sangre que puede producir desmayos o aumento de los latidos del corazón
- Náuseas (y mareos)
- Estudios de sangre que pueden evidenciar:
  - Aumento de la gamma-glutamyl transferasa

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)**

- Sangrado:
  - En el cerebro o la columna espinal

- En la boca o tos con sangre
- En el abdomen o vagina
- Sangre brillante/roja en las heces
- Sangrado después de una operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración) o lugar de inyección
- De hemorroides
- Estudios que evidencien sangre en las heces u orina
- Reducción del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación)
- Estudios de sangre que pueden mostrar:
  - Función anormal del hígado
  - Aumento de algunas enzimas del hígado
  - Aumento de la bilirrubina, un producto de la ruptura de las células rojas de la sangre, que puede provocar coloración amarilla de la piel y los ojos
- Picazón
- Erupción de la piel
- Caída del cabello
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que pueden producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. **Contacte a su médico inmediatamente** si experimenta alguno de estos síntomas.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)**

- Sangrado:
  - En los pulmones o la garganta
  - Dentro del espacio detrás de la cavidad abdominal
  - Dentro del músculo

*Los siguientes efectos adversos se han comunicado cuando se toma apixaban, el principio activo de TROMBOCAL, para tratar o prevenir que los coágulos de sangre vuelvan a producirse en las venas de las piernas y en los vasos sanguíneos de los pulmones:*

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- Sangrado que incluye:
  - De la nariz
  - De las encías
  - Sangre en la orina
  - Hematoma e hinchazón
  - Del estómago, del intestino o del recto
  - En la boca
  - De la vagina
- Anemia que puede provocar cansancio o palidez
- Reducción del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación)
- Náuseas (y mareos)
- Erupción cutánea
- Estudios de sangre que pueden mostrar:
  - Aumento de la gamma-glutamil transferasa o alanino aminotransferasa

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)**

- Baja presión de la sangre que puede producir desmayos o aumento de los latidos del corazón
- Sangrado:

- En los ojos
- En la boca o tos con sangre
- Sangre brillante/roja en las heces
- Pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina
- Sangrado después de una operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración) o lugar de inyección
- De hemorroides
- Del interior del músculo
- Picazón
- Caída del cabello
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que pueden producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. **Contacte a su médico inmediatamente** si experimenta alguno de estos síntomas.
- Pruebas de sangre que pueden mostrar:
  - Función anormal del hígado
  - Aumento de algunas enzimas del hígado
  - Aumento de la bilirrubina, un producto de la ruptura de las células rojas de la sangre, que puede provocar coloración amarilla de la piel y los ojos

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)**

- Sangrado:
  - En el cerebro o en la médula espinal
  - En los pulmones

**Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)**

- Sangrado:
  - Dentro del abdomen o dentro del espacio detrás de la cavidad abdominal

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

Es importante que su médico notifique la sospecha de reacciones adversas, por tratarse de medicamentos de uso reciente.

**5. Información adicional**

**Fecha de vencimiento**

NO ADMINISTRAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO QUE APARECE EN EL ENVASE.

La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes que se indica.

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**PRESENTACIONES**

TROMBOCAL 2,5 mg: envases conteniendo 10, 20 y 60 comprimidos recubiertos.  
UHE: 100 comprimidos recubiertos.

TROMBOCAL 5 mg: envases conteniendo 14, 20, 56 y 60 comprimidos recubiertos.  
UHE: 168 y 200 comprimidos recubiertos.

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



Para más información, el Prospecto para Prescripción está disponible en: <http://www.laboratoriosbeta.com.ar>

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.

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja

Director Técnico: Daniel H. Ventura – Farmacéutico

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Fecha de la última revisión:



Firmado digitalmente por  
VENTURA Daniel Hugo  
Nombre de reconocimiento  
(DN): serialNumber=CUIL  
20161452468, c=AR,  
cn=VENTURA Daniel Hugo



Firmado digitalmente por  
RODEIRO Omar Daniel  
Nombre de  
reconocimiento (DN):  
serialNumber=CUIL  
20168944196, c=AR,  
cn=RODEIRO Omar Daniel



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932



9 de enero de 2023

**DISPOSICIÓN N° 78****CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59816****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000554-21-5**

| <b>Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica</b> | <b>Troquel</b> |
|--|----------------|
| APIXABAN 2,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO                                | 672671         |
| APIXABAN 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO                                  | 672684         |



SIERRAS Roberto  
Daniel  
CUIL 20182858685

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 09 DE ENERO DE 2023.-

**DISPOSICIÓN N° 78**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 59816**

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: LABORATORIOS BETA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6034

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TROMBOCAL

Nombre Genérico (IFA/s): APIXABAN

Concentración: 2,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

| <b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b> |
|--|
|--|

|                 |
|-----------------|
| APIXABAN 2,5 mg |
|-----------------|

| <b>Excipiente (s)</b> |
|-----------------------|
|-----------------------|

|  |
|--|
| POVIDONA 2 mg NÚCLEO 1                                   |
| LACTOSA 70,5 mg NÚCLEO 1                                 |
| LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1                    |
| CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1                       |
| CELULOSA MICROCRISTALINA 17 mg NÚCLEO 1                  |
| ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1                      |
| DIOXIDO DE TITANIO 0,94 mg CUBIERTA 1                    |
| HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1,79 mg CUBIERTA 1            |
| POLIETILENGLICOL 0,24 mg CUBIERTA 1                      |
| POLISORBATO 80 0,03 mg CUBIERTA 1                        |
| OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,12 mg CUBIERTA 1 |

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC INACTINICO AMBAR

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER.

20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER.

30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN POR 10: 1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

PRESENTACIÓN POR 20: 1 BLISTER CON 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO. PRESENTACIÓN POR 60: 2 BLISTERS CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

PRESENTACIÓN POR 100: 5 BLISTERS CON 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

Presentaciones: 10, 20, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

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



Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF02

Acción terapéutica: Agente antitrombótico. Inhibidor directo del Factor Xa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención de eventos de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla. Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (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 cardíaca 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                |
|------------------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| LABORATORIOS BETA S.A. | 4243/02 2642/05                           | RUTA 5 N° 3753         | LA RIOJA - LA RIOJA | 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                |
|------------------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| LABORATORIOS BETA S.A. | 4243/02 2642/05                           | RUTA 5 N° 3753         | LA RIOJA - LA RIOJA | REPÚBLICA ARGENTINA |

### c)Acondicionamiento secundario:

| Razón Social           | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad                  | País                |
|------------------------|---|------------------------|----------------------------|---------------------|
| LABORATORIOS BETA S.A. | 4243/02 2642/05                           | AVENIDA SAN JUAN 2266  | CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS. | REPÚBLICA ARGENTINA |
| LABORATORIOS BETA S.A. | 4243/02 2642/05                           | RUTA 5 N° 3753         | LA RIOJA - LA RIOJA        | REPÚBLICA ARGENTINA |

Nombre comercial: TROMBOCAL

Nombre Genérico (IFA/s): APIXABAN

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

| <b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b> |
|--|
| APIXABAN 5 mg  |

| <b>Excipiente (s)</b>   |
|---|
| POVIDONA 4 mg NÚCLEO 1<br>LACTOSA 141 mg NÚCLEO 1<br>LAURIL SULFATO DE SODIO 2 mg NÚCLEO 1<br>CROSCARMELOSA SODICA 12 mg NÚCLEO 1<br>CELULOSA MICROCRISTALINA 34 mg NÚCLEO 1<br>ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1<br>DIOXIDO DE TITANIO 1,88 mg CUBIERTA 1<br>HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,59 mg CUBIERTA 1<br>POLIETILENGLICOL 0,48 mg CUBIERTA 1<br>POLISORBATO 80 0,06 mg CUBIERTA 1<br>OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,24 mg CUBIERTA 1 |

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

## SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC INACTINICO AMBAR

Contenido por envase primario: 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER.

15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER.

20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN POR 14: 1 BLISTER CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

PRESENTACIÓN POR 20: 1 BLISTER CON 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO. PRESENTACIÓN POR 56: 4 BLISTERS CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

PRESENTACIÓN POR 60: 3 BLISTERS CON 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN ESTUCHE DEB CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO. PRESENTACIÓN POR 168: 12 BLISTERS CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

PRESENTACIÓN POR 200: 10 BLISTERS CON 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

Presentaciones: 14, 20, 56, 60, 168 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 200 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

## 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: Agente antitrombótico. Inhibidor directo del Factor Xa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención de eventos de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla. Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (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 cardíaca 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                |
|------------------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| LABORATORIOS BETA S.A. | 4243/02 2642/05                           | RUTA 5 N° 3753         | LA RIOJA - LA RIOJA | REPÚBLICA ARGENTINA |

##### b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social           | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad           | País                |
|------------------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| LABORATORIOS BETA S.A. | 4243/02 2642/05                           | RUTA 5 N° 3753         | LA RIOJA - LA RIOJA | REPÚBLICA ARGENTINA |

##### c) Acondicionamiento secundario:

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                |
|------------------------|---|------------------------|----------------------------|---------------------|
| LABORATORIOS BETA S.A. | 4243/02 2642/05                           | AVENIDA SAN JUAN 2266  | CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS. | REPÚBLICA ARGENTINA |
| LABORATORIOS BETA S.A. | 4243/02 2642/05                           | RUTA 5 N° 3753         | LA RIOJA - LA RIOJA        | REPÚBLICA ARGENTINA |

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000554-21-5



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