



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

**Disposición**

**Número:** DI-2023-5572-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 24 de Julio de 2023

**Referencia:** 1-0047-2000-000527-22-5

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000527-22-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma QUIMICA MONTPELLIER 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 BEXARAL 2,5 - BEXARAL 5 y nombre/s genérico/s APIXABAN , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 08/06/2023 08:42:59, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 08/06/2023 08:42:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 08/08/2022 11:57:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 08/08/2022 11:57:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 08/08/2022 11:57:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 08/08/2022 11:57:00 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF - 08/08/2022 11:57:00 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 08/06/2023 08:42:59 aprobado.

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000527-22-5

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.07.24 16:04:20 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

## PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

**BEXARAL 5**

**APIXABAN**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

**Condición de Venta:** Venta bajo receta

**Contenido por Unidad de Venta:** Envases conteniendo 15 comprimidos recubiertos.

**Fórmula Cualitativa:**

Cada comprimido recubierto contiene:

**Apixaban.....5 mg**

Excipientes: celulosa microcristalina (PH 101) 40,0 mg; lauril sulfato de sodio 2,0 mg; croscarmellosa sódica 8,0 mg; dióxido de silicio coloidal 1,0 mg; estearato de magnesio vegetal 2,5 mg; lactosa anhidra 100,5 mg; celulosa microcristalina (PH 102) c.s.p. 200,00 mg; colorante óxido de hierro rojo 64 mcg; alcohol polivinílico 2,4 mg; polietilenglicol 1,2 mg; talco 900 mcg; dióxido de titanio 1,5 mg

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

**CONSERVAR, A TEMPERATURA AMBIENTE.  
VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15 °C Y 25 °C.**

**No retirar del envase hasta el momento de uso.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Producido por QUÍMICA MONTPELLIER S.A.**

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"**

Certificado N°:



**Nota:** los envases conteniendo 30, y 60 comprimidos recubiertos llevar

KELMAN Rosana Laura  
CUIL 23149766634



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932  
smo

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**BEXARAL®**

**APIXABAN**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar

**BEXARAL®**

Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.

**"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.**

**No lo recomiende a otras personas"**

### COMPOSICIÓN

#### **Bexaral 2,5**

Apixaban.....2,5 mg  
Excipientes: celulosa microcristalina (PH 101) 20,00 mg; lauril sulfato de sodio 1,00 mg; croscarmellosa sódica 4,00 mg; dióxido de silicio coloidal 500 mcg; estearato de magnesio vegetal 1,25 mg; lactosa anhidra 50,25 mg; celulosa microcristalina (PH 102) c.s.p. 100,00 mg; colorante óxido de hierro rojo 32 mcg; alcohol polivinílico 1,2 mg; polietilenglicol 600 mcg; talco 450 mcg; dióxido de titanio 750 mcg

#### **Bexaral 5**

Apixaban.....5 mg  
Excipientes: celulosa microcristalina (PH 101) 40,0 mg; lauril sulfato de sodio 2,0 mg; croscarmellosa sódica 8,0 mg; dióxido de silicio coloidal 1,0 mg; estearato de magnesio vegetal 2,5 mg; lactosa anhidra 100,5 mg; celulosa microcristalina (PH 102) c.s.p. 200,00 mg; colorante óxido de hierro rojo 64 mcg; alcohol polivinílico 2,4 mg; polietilenglicol 1,2 mg; talco 900 mcg; dióxido de titanio 1,5 mg

### **1.- ¿QUÉ ES BEXARAL® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

Bexaral® es un medicamento que contiene el principio activo apixabán. Pertenece al grupo denominado "anticoagulantes" y se utiliza para:

- La prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.
- La prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo (por ej.: ictus o ataque isquémico transitorio previos; edad mayor o igual a 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática mayor o igual Clase 2 escala NYHA).
- El tratamiento y la prevención de las recurrencias de la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes adultos.

### **2.- ANTES DE TOMAR BEXARAL®**

**No tome Bexaral®:**

- Si es alérgico al apixabán o a alguno de los excipientes.
- Si tiene alguna hemorragia.
- Si tiene alguna enfermedad que aumente el riesgo de sangrado (por ej.: úlcera activa o reciente del estómago o intestino; hemorragia cerebral reciente).
- Si tiene alguna enfermedad del hígado que aumente el riesgo de sangrado (coagulopatía hepática).
- Si está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (por ej.: warfarina, rivaroxaban, dabigatrán o heparina); excepto si cambia de tratamiento anticoagulante y tiene una vía arterial o venosa bajo tratamiento con heparina para mantenerla permeable, o cuando se requiera poner un catéter para tratar una arritmia.

**Tenga especial cuidado con Bexaral® y ante cualquier duda consulte a su médico:**

- Si tiene riesgo de sangrado, por ej.: trastornos hemorrágicos, incluyendo situaciones que resulten en una disminución de la actividad plaquetaria; presión arterial elevada; es mayor de 75 años; pesa 60 kg o menos.
- Si tiene alguna enfermedad renal o si está sometido a diálisis.
- Si tiene alguna enfermedad en el hígado o historial de problemas en el hígado.
- Si tuvo un catéter o recibió una inyección en la columna vertebral (para anestesia o alivio del dolor).
- Si tiene una prótesis valvular cardíaca.
- Si tiene la presión arterial inestable, tiene previsto recibir otro tratamiento o ser sometido a una cirugía para extraer un coágulo de sangre de los pulmones.
- Si tiene una enfermedad denominada síndrome antifosfolípido (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de formación de coágulos de sangre).
- Si necesita una intervención quirúrgica o un proceso que pueda provocar un sangrado.

**Toma o uso de otros medicamentos:**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden influir sobre Bexaral® o viceversa; en especial:

- Antifúngicos (por ej.: ketoconazol).
- Antivirales utilizados para tratar el VIH/SIDA (por ej.: ritonavir).
- Otros anticoagulantes (por ej.: enoxaparina).
- Antiinflamatorios o medicamentos para aliviar el dolor (por ej.: ácido acetilsalicílico o naproxeno). En especial si es usted mayor de 75 años y toma ácido acetilsalicílico.
- Antihipertensivos y/o antiarrítmicos (por ej.: diltiazem); antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina.
- Anticonvulsivantes (por ej.: fenitoína).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, utilizada para tratar la depresión).

- Antibióticos utilizados para tratar la tuberculosis u otras infecciones (por ej.: rifampicina).

### **Niños y adolescentes:**

No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **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 o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

### **Pacientes con problemas en los riñones:**

Es posible que su médico modifique la dosis en caso de insuficiencia renal.

### **Pacientes con problemas en el hígado:**

No es necesario modificar la dosis en caso de insuficiencia hepática.

### **Pacientes de edad avanzada:**

No es necesario modificar la dosis.

### **Conducción y uso de máquinas:**

Este medicamento no altera la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### **3.- ¿CÓMO TOMAR BEXARAL®?**

Siempre tome este medicamento exactamente como se describe en este prospecto o como su médico le haya indicado.

- Para prevenir la formación de coágulos de sangre en cirugías de reemplazo de cadera o rodilla: la dosis recomendada es 2,5 mg dos veces al día. Debe tomar el primer comprimido entre 12 a 24 horas luego de la cirugía.
- Para prevenir la formación de un coágulo sanguíneo en el corazón en pacientes con un latido irregular y al menos un factor de riesgo adicional: la dosis recomendada es de 5 mg dos veces al día. La dosis puede reducirse en determinados casos (su médico le explicará esto).
- Para tratar los coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y en los vasos sanguíneos de los pulmones: la dosis recomendada es de 10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días. Transcurridos los 7 días, la dosis recomendada es de 5 mg dos veces al día.
- Para prevenir que los coágulos sanguíneos vuelvan a formarse luego de 6 meses de tratamiento: la dosis recomendada es de 2,5 mg dos veces al día.

Tome el comprimido con agua.

El comprimido se puede triturar y mezclar con 30 ml agua, con glucosa al 5% en agua o con jugo/puré de manzana.

- Si usted está en tratamiento con otros anticoagulantes (por ej.: heparina, warfarina) y tiene que cambiarlo a apixabán o viceversa, su médico le explicará como realizar el cambio del tratamiento.

### **Toma de Bexaral® con los alimentos y bebidas:**

Los alimentos y/o bebidas no interfieren con este medicamento.

### **Si toma más Bexaral® del que debiera:**

Consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente. La sobredosificación puede aumentar el riesgo de hemorragias.

### **Si olvidó tomar Bexaral®:**

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No obstante, si se encuentra próximo a la siguiente toma, omita la dosis olvidada y continúe con el esquema habitual.

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

### **Si deja de tomar Bexaral®:**

No suspenda el tratamiento antes de lo indicado por su médico.

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

## **4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Bexaral® puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. El efecto adverso más frecuente de este medicamento es el sangrado.

Los siguientes efectos adversos se clasifican de acuerdo a la frecuencia de aparición, teniendo en cuenta todas las indicaciones del medicamento.

- Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): anemia, que puede causar cansancio o palidez; sangrado que incluye hematoma e inflamación; náuseas; sangrado en los ojos, estómago, intestino, recto, boca, vagina, nariz, encías; disminución de la presión arterial; aumento de las enzimas del hígado [gamma glutamil transferasa (GGT) o alanina aminotransferasa (GPT)]; presencia de sangre en la orina; disminución del número de plaquetas en la sangre; erupción cutánea.
- Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): disminución del número de plaquetas en la sangre; supuración de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica o en lugar de inyección; sangrado en el estómago, ojos, intestino, boca, nariz, músculo, vagina; disminución de la presión arterial; presencia de sangre en la orina y al toser; alteraciones en el hígado, aumento de las enzimas del hígado, aumento de la bilirrubina (puede causar coloración amarillenta de la piel y de los ojos); picazón; sangrado cerebral, en la columna vertebral, abdominal, hemorroidal, presencia de sangre en las heces o en la orina, erupción cutánea, caída del cabello; reacciones alérgicas (hipersensibilidad)



que puede producir inflamación de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar.

- Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que puede producir inflamación de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta, dificultad para respirar; sangrado en cerebro, columna vertebral, pulmones, músculo, ojos, encías, recto y en el espacio detrás de la cavidad abdominal, presencia de sangre al toser, caída del cabello.
- Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): erupción cutánea que puede formar ampollas.
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): sangrado cerebral, en la columna vertebral, pulmonar, oral, abdominal, hemorroidal y en el espacio detrás de la cavidad abdominal; presencia de sangre en las heces o en la orina; erupción cutánea que puede formar ampollas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los Centros de Toxicología o concurra al hospital más cercano:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

## 5.- CONSERVACIÓN DE BEXARAL®

Conservar a temperatura ambiente variación admitida entre 15 °C y 25 °C. No retirar del envase hasta el momento de uso.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

## 6.- PRESENTACIONES

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

***"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"***

***"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".***

Certificado N°:

Fecha de última revisión: .../.../....

**QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.**

Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

  
KELMAN Rosana Laura  
CUIL 23149766634



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE PROSPECTO

**BEXARAL®**

**APIXABAN**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

### COMPOSICIÓN

Bexaral 2,5

**Apixaban.....2,5 mg**

Excipientes: celulosa microcristalina (PH 101) 20,00 mg; lauril sulfato de sodio 1,00 mg; croscarmellosa sódica 4,00 mg; dióxido de silicio coloidal 500 mcg; estearato de magnesio vegetal 1,25 mg; lactosa anhidra 50,25 mg; celulosa microcristalina (PH 102) c.s.p. 100,00 mg; colorante óxido de hierro rojo 32 mcg; alcohol polivinílico 1,2 mg; polietilenglicol 600 mcg; talco 450 mcg; dióxido de titanio 750 mcg

**Bexaral 5**

**Apixaban.....5 mg**

Excipientes: celulosa microcristalina (PH 101) 40,0 mg; lauril sulfato de sodio 2,0 mg; croscarmellosa sódica 8,0 mg; dióxido de silicio coloidal 1,0 mg; estearato de magnesio vegetal 2,5 mg; lactosa anhidra 100,5 mg; celulosa microcristalina (PH 102) c.s.p. 200,00 mg; colorante óxido de hierro rojo 64 mcg; alcohol polivinílico 2,4 mg; polietilenglicol 1,2 mg; talco 900 mcg; dióxido de titanio 1,5 mg

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Medicamentos antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa, código ATC: B01AF02

### INDICACIONES

- Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.
- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad mayor o igual a 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (mayor o igual Clase 2 escala NYHA).
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### **Acción Farmacológica:**

El apixabán es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa, no requiriendo antitrombina III para la actividad antitrombótica. Inhibe el factor Xa libre, el ligado al coágulo, y la actividad protrombinasa.

No tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos.

Los ensayos preclínicos demostraron la eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis arterial y venosa a dosis que conservaron la hemostasis.

Los efectos farmacodinámicos reflejan el mecanismo de acción (inhibición del Factor Xa). Como resultado, prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), la razón internacional normalizada (RIN) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Los cambios observados en estas pruebas de coagulación con el uso de la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. No se recomiendan para evaluar los efectos farmacodinámicos.

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

También ha demostrado la actividad anti-Factor Xa de forma evidente por la disminución de la actividad enzimática del Factor Xa en múltiples kits comerciales anti-Factor Xa, aunque los resultados difieren entre los kits.

La actividad anti-Factor Xa presenta una relación directa y lineal con la concentración plasmática de apixabán, alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que se alcanza las concentraciones plasmáticas máximas de apixabán. La relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-Factor Xa de apixabán es aproximadamente lineal en un amplio rango de dosis.

La tabla a continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación.

En pacientes que toman apixabán para la prevención del TEV después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,6 veces en la actividad anti-Factor Xa máxima a mínima.

En pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman apixabán para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,7 veces en la actividad anti-Factor Xa máxima a mínima.

En pacientes que toman apixabán para el tratamiento de la TVP y de la EP o prevención de las recurrencias de la TVP y EP, los resultados demuestran una fluctuación menor de 2,2 veces entre los niveles máximos y mínimos.

Exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario:

	Apix. Cmax (ng/ml)	Apix. Cmin (ng/ml)	Actividad anti- Factor Xa max de Apix. (UI/mL)	Actividad anti- Factor Xa min de Apix. (UI/mL)
Mediana [percentil 5/95]				
Prevención del TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla				
2,5 mg dos veces al día	77 [41, 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevención del ictus y de la embolia sistémica: FANV				

2,5 mg dos veces al día*	123 [69, 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dos veces al día	171 [91, 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP				
2,5 mg dos veces al día	67 [30, 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dos veces al día	132 [59, 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dos veces al día	251 [111, 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

Aunque el tratamiento con apixabán no requiere una monitorización rutinaria de exposición al apixabán, un ensayo cuantitativo anti-Factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixabán puede ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

### **Farmacocinética:**

Absorción: la biodisponibilidad absoluta del apixabán es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg.

Se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C<sub>max</sub>) 3 a 4 horas después de tomar el comprimido. La ingesta de alimentos no afecta el AUC ni la C<sub>max</sub> de apixabán a dosis de 10 mg.

El apixabán muestra una farmacocinética lineal con incrementos proporcionales a la dosis cuando se administra hasta 10 mg. Con dosis  $\geq$  25 mg, el apixabán presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida. Los parámetros de exposición exhiben una variabilidad de baja a moderada que se refleja en una variabilidad intra e intersujeto de  $\sim$ 20% CV y  $\sim$ 30% CV, respectivamente.

Luego de la administración oral de 10 mg en 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, la exposición fue comparable a la exposición oral de 2 comprimidos completos de 5 mg.

Luego de la administración oral de 10 mg en 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la C<sub>max</sub> y el AUC fueron 21% y 16% inferior respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.

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

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

Distribución: la unión a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 87%. El volumen de distribución (V<sub>ss</sub>) es de aproximadamente 21 litros.

Biotransformación y eliminación: el apixabán tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis administrada en humanos se recuperó aproximadamente el 25% como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. La excreción renal supone aproximadamente el 27% del aclaramiento total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y no clínicos, respectivamente. Tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida de aproximadamente 12 horas. Las principales rutas de biotransformación son O-demetilación e hidroxilación en la fracción 3- oxopiperidinil. Es metabolizado principalmente por el CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. El apixabán en forma inalterada es el compuesto más importante relacionado con el principio activo en el plasma humano y no hay presencia de metabolitos activos circulantes.

El apixabán es un sustrato de las proteínas transportadoras, la P-gp y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

- Pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada (más de 65 años) presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente un 32% superiores y sin diferencia en la C<sub>max</sub>.
- Insuficiencia renal: la insuficiencia renal no causó ningún impacto sobre la concentración máxima de apixabán. Se observó un aumento de la exposición de apixabán correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min), o grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de apixabán (AUC) aumentaron el 16, 29 y 44% respectivamente, comparado con personas con aclaramiento de creatinina normal. La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto manifiesto sobre la relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-Factor Xa del apixabán. En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC del apixabán se incrementó en un 36% en comparación con el observado en sujetos con función renal normal, cuando se administró una dosis única de 5 mg inmediatamente después de la hemodiálisis. La misma, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg, disminuyó en un 14% el AUC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un aclaramiento de apixabán de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixabán.
- Insuficiencia hepática: en un estudio comparando 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, con una puntuación de Child Pugh A de 5 (n = 6) y de 6 (n = 2) y 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada, con una puntuación de Child Pugh B de 7 (n = 6) y

de 8 (n = 2), con 16 individuos control sanos, ni la farmacocinética ni la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de apixabán se vieron alteradas en los sujetos con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-Factor Xa y RIN fueron comparables entre los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos.

- Sexo: la exposición al apixabán fue aproximadamente un 18% más alta en mujeres que en hombres.
- Origen étnico y raza: los resultados de los ensayos de Fase I no mostraron diferencias perceptibles en la farmacocinética del apixabán entre individuos blancos/caucásicos, asiáticos y negros/afroamericanos. Los hallazgos de un análisis farmacocinético de población en pacientes que recibieron apixabán fueron coherentes con los resultados de los ensayos de Fase I.
- Peso corporal: comparado con la exposición en individuos con peso corporal de 65 a 85 kg, el peso corporal > 120 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más baja y el peso corporal < 50 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más alta.

Relación farmacocinética/farmacodinámica: se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) entre la concentración plasmática del apixabán y diversas variables PD (actividad anti-Factor Xa, RIN, tiempo de protrombina, TTPa) luego de la administración de un amplio rango de dosis (de 0,5 a 50 mg). La mejor forma de describir la relación entre la concentración del apixabán y la actividad anti-Factor Xa es a través de un modelo lineal. La relación PK/PD observada en pacientes que recibieron apixabán fue coherente con la relación establecida en individuos sanos.

Datos preclínicos sobre seguridad.

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, a partir de los ensayos convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, fertilidad y desarrollo embrionario, y toxicidad en animales juveniles.

Los principales efectos observados en los ensayos de toxicidad de dosis repetida fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica del apixabán en los parámetros de coagulación sanguínea.

En los ensayos de toxicidad el aumento de la tendencia al sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo, como esto puede deberse a una menor sensibilidad de las especies no clínicas en comparación con los humanos, este resultado debe interpretarse con precaución al extrapolarse a los humanos.

En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno (C<sub>max</sub> alrededor de 8, AUC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla: la dosis recomendada es de 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica.  
Para decidir el momento de administración en esta ventana de tiempo, los médicos deben considerar tanto los beneficios potenciales de un inicio temprano en el tratamiento para la profilaxis del TEV como el riesgo de sangrado post-quirúrgico.  
En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, la duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días.  
En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla, la duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días.
- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV): la dosis recomendada es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral.  
Reducción de dosis: la dosis recomendada 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 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 (por ej.: cirugía reciente, traumatismo, inmovilización).  
La dosis recomendada de apixabán para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Cuando esté indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día después de completar 6 meses de tratamiento con 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica a continuación.

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

La duración del tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

Dosis omitidas: si se omite una dosis, el paciente debe tomar el apixabán inmediatamente y continuar con la toma dos veces al día como antes.

- Cambio de tratamiento: el cambio de tratamiento de anticoagulantes parenterales a apixabán (y viceversa) se puede hacer en la siguiente dosis programada. Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.
- Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a apixabán: cuando cambie el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con apixabán cuando el RIN sea  $< 2$ .
- Cambio de tratamiento con apixabán a antagonistas de la vitamina K (AVK): cuando cambie el tratamiento, se debe continuar con la administración de apixabán durante al menos 2 días después de empezar el tratamiento con AVK.

Luego de 2 días de administración conjunta, se debe medir el RIN antes de la próxima dosis programada. Se debe continuar con la administración conjunta hasta que el RIN sea  $\geq 2$ .

- Pacientes de edad avanzada:

Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP: no se requiere ajuste de dosis.

FANV: no se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis.

- Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada aplican las siguientes recomendaciones:

- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de dosis.
- para la prevención del 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.

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

- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, el apixabán se debe utilizar con precaución.
- para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes deben recibir una dosis de 2,5 mg dos veces al día.

En pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 15$  ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto el apixabán no está recomendado.

- Insuficiencia hepática: el apixabán está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado.

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



Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B).

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato piruvato transaminasa (GPT)/glutamato oxalacetato transaminasa (GOT)  $> 2 \times$  LSN o bilirrubina total  $\geq 1,5 \times$  LSN. Por tanto, el apixabán debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la función hepática.

- **Peso corporal:**

Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP: no se requiere ajuste de dosis.

FANV: no se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis.

- **Sexo:** no se requiere ajuste de dosis.

- **Pacientes sometidos a ablación por catéter (FANV):** el tratamiento con apixabán se puede continuar en pacientes que requieran una ablación por catéter.

- **Pacientes sometidos a cardioversión:** el tratamiento con apixabán se puede iniciar o continuar en pacientes con FANV que requieran cardioversión.

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

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

Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de apixabán, debe administrarse una dosis de carga de 10 mg, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de carga de 5 mg, seguida de dosis de 2,5 mg dos veces al día, si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis. La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión.

Para todos los pacientes que requieran cardioversión, antes de la cardioversión se debe confirmar que el paciente ha tomado apixabán según lo prescrito. Las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento deben tomarse teniendo en cuenta las recomendaciones establecidas en las guías de tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

- **Pacientes con FANV y síndrome coronario agudo (SCA) y/o intervención coronaria percutánea (ICP):** la experiencia es limitada en el tratamiento con apixabán a la dosis recomendada para los pacientes con FANV cuando se utiliza en combinación con

agentes antiplaquetarios en aquellos pacientes que tengan un SCA y/o se hayan sometido a una ICP después de que se haya alcanzado la hemostasis.

- Población Pediátrica: no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

No hay datos disponibles.

Forma de administración: uso oral.

Debe ingerirse con agua, con o sin alimentos.

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

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

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Sangrado activo, clínicamente significativo.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.
- Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; cirugía cerebral reciente, espinal u oftálmica; hemorragia intracraneal reciente; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatrán, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.

## **ADVERTENCIAS**

- Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia: debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

El uso concomitante de apixabán con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS),

inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico (AAS).

Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante de apixabán con otros inhibidores de la agregación plaquetaria.

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

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

Un estudio clínico incluyó pacientes con fibrilación auricular que tenían SCA y/o se hubieran sometido a una ICP y un periodo de tratamiento planificado con un inhibidor de P2Y12, con o sin AAS, y anticoagulantes orales (ya sea apixabán o un antagonista de la vitamina K) durante 6 meses. El uso concomitante de AAS incrementó el riesgo de sangrado mayor según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) o sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR) en pacientes tratados con apixabán del 16,4% por año al 33,1% por año.

En un estudio clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente sin fibrilación auricular, 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 clasificación ISTH para apixabán (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

- Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo: hay experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo en pacientes a los que se administró apixabán.
- Pacientes con prótesis valvulares cardíacas: no se ha estudiado la seguridad y eficacia del apixabán en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, con o sin fibrilación auricular. Por lo tanto, no se recomienda el uso de apixabán en este grupo de pacientes.
- Pacientes con síndrome antifosfolipídico: no se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) incluyendo al apixabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.
- Cirugía y procedimientos invasivos: el apixabán se debe discontinuar al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las que no puede

excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado es inaceptable.

Apixabán se debe discontinuar al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera que cualquier sangrado producido sea mínimo, no-crítico por la localización o fácilmente controlable.

Si no se puede retrasar la cirugía o los procedimientos invasivos, se deben tomar las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado se debe sopesar con respecto a la urgencia de la intervención.

El apixabán se debe reiniciar tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada.

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

- Interrupción temporal: la interrupción de anticoagulantes, incluyendo al apixabán, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos coloca a los pacientes en un riesgo aumentado de trombosis. Deben evitarse periodos sin tratamiento y si la anticoagulación con apixabán debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible.
- Anestesia espinal/epidural o punción lumbar: cuando se utiliza la anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de las complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede verse aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de apixabán.

El riesgo también puede verse aumentado por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Debe controlarse frecuentemente la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ej.: adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y un tratamiento urgente.

Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes o que van a recibir medicamentos anticoagulantes como trombopprofilaxis.

No hay experiencia clínica sobre el uso del apixabán con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de ser necesarios y en base a los datos farmacocinéticos, debería transcurrir un intervalo de 20-30 horas (es decir 2 veces la semivida de eliminación) entre la última dosis de apixabán y la retirada del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes de la retirada del catéter. La siguiente dosis de apixabán debe administrarse al menos 5 horas después de la retirada del catéter. Como con todos los nuevos medicamentos anticoagulantes, se dispone de

limitada experiencia en el bloqueo neuroaxial y por tanto se recomienda extremar la precaución cuando se utilice apixabán en presencia de bloqueo neuroaxial.

- Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar: el apixabán no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia del apixabán en estas situaciones clínicas.
- Pacientes con cáncer activo: los pacientes con cáncer activo pueden tener un riesgo elevado tanto de tromboembolismo venoso como de eventos de sangrado. Cuando se considere utilizar el apixabán para el tratamiento de la TVP o EP en pacientes con cáncer, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los beneficios frente a los riesgos.
- Peso corporal: un bajo peso corporal ( $\leq 60$  kg) puede aumentar el riesgo de sangrado.
- Interacción con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la P-glicoproteína (P-gp): no se recomienda el uso del apixabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (por ej.: ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ej.: ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición a apixabán o aumentarla aún más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixabán (por ej.: insuficiencia renal grave).

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

La administración concomitante del apixabán con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ej.: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) puede causar una reducción del  $\sim 50\%$  en la exposición al apixabán. En un estudio clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixabán junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixabán.

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

- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, el apixabán se debe usar con precaución;
- para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar apixabán ya que la eficacia se puede ver comprometida.
- Cirugía de fractura de cadera: no se ha estudiado al apixabán en estudios clínicos con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda apixabán en estos pacientes.

- Parámetros de laboratorio: las pruebas de coagulación [por ej.: tiempo de protrombina (TP), RIN, y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)] se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de apixabán. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad.
- Este medicamento contiene lactosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento sin consultar antes a su médico.

## PRECAUCIONES

- Riesgo de hemorragia: como en el caso de otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman apixabán y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de apixabán en el caso de una hemorragia grave.

Aunque el tratamiento con apixabán no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixabán, un ensayo cuantitativo anti-factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición al apixabán permita ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

Está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa.

- Pacientes con insuficiencia renal: datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixabán aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), lo que puede llevar un riesgo aumentado de sangrado. Para 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, el apixabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min).

Para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), y pacientes con creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$  kg deben recibir una dosis menor de apixabán, de 2,5 mg administrados dos veces al día.

En pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 15$  ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto el apixabán no está recomendado.

- Pacientes de edad avanzada: con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias.

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

- Pacientes con insuficiencia hepática: el apixabán está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante. No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B).

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

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

- Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp: la administración concomitante del apixabán con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC medio del apixabán y aumentó 1,6 veces la Cmax media del apixabán.

No se recomienda el uso del apixabán en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como los antimicóticos azólicos (por ej.: ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ej.: ritonavir).

Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (por ej.: amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina, verapamilo) aumenten en menor grado la concentración plasmática del apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis del apixabán 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 un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces el AUC medio de apixabán y aumentó 1,3 veces la Cmax. El naproxeno (500 mg, en única dosis), un inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 veces y 1,6 veces el AUC medio y la Cmax del apixabán, respectivamente. La claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó 1,6 veces y 1,3 veces el AUC medio y la Cmax del apixabán, respectivamente.

- Inductores del CYP3A4 y de la P-gp: la administración concomitante del apixabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54% y 42% en el AUC medio y en la Cmax, respectivamente. El uso concomitante del apixabán con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ej.: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan - (Hypericum perforatum)) también puede causar una disminución en la concentración plasmática del apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, el apixabán se debe utilizar con precaución para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. No se recomienda el apixabán para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, ya que la eficacia se puede ver comprometida.

- Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria, ISRS/IRSN y AINEs: debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando se administre heparina no fraccionada a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.

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

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

La administración concomitante con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con el tratamiento combinado de 75 mg de clopidogrel y 162 mg de AAS una vez al día, o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en ensayos de Fase I no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin apixabán. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, RIN, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixabán solo.

El naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el AUC medio y la Cmax de apixabán 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixabán. No se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixabán y naproxeno.

A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con apixabán. El apixabán se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con ISRS/IRSN, AINEs, AAS y/o inhibidores de P2Y12 dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado.

Hay experiencia limitada acerca de la administración conjunta con otros inhibidores de la agregación plaquetaria (como antagonistas de los receptores de GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextrano o sulfpirazona) o agentes trombolíticos. Como dichos agentes aumentan el riesgo de sangrado, no se recomienda la administración conjunta de estos medicamentos con el apixabán.

- Otros tratamientos concomitantes: no se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró el apixabán con atenolol o famotidina. La administración concomitante de 10 mg de apixabán con 100 mg de atenolol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del apixabán. Después de la administración concomitante de los dos medicamentos el AUC medio y la Cmax de apixabán fueron el 15% y 18% más bajos que cuando se



administró apixabán solo. La administración de 10 mg de apixabán con 40 mg de famotidina no produjo ningún efecto sobre el AUC o la Cmax del apixabán.

- Efecto del apixabán sobre otros medicamentos: los ensayos in vitro del apixabán no mostraron ningún efecto inhibitorio sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 >45 µM) y mostraron un bajo efecto inhibitorio sobre la actividad del CYP2C19 (IC50 >20 µM) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes.

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

En los ensayos en individuos sanos, como se describe a continuación, el apixabán no alteró significativamente la farmacocinética de la digoxina, naproxeno o atenolol.

- Digoxina: la administración concomitante del apixabán (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de la P-gp, no afectó el AUC ni la Cmax de la digoxina. Por lo tanto, el apixabán no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp.
  - Naproxeno: la administración concomitante de dosis únicas de apixabán (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE utilizado frecuentemente, no tuvo ningún efecto sobre el AUC o la Cmax de naproxeno.
  - Atenolol: la administración concomitante de dosis únicas de apixabán (10 mg) y atenolol (100 mg), un betabloqueante común, no alteró la farmacocinética de atenolol.
- Carbón activado: la administración de carbón activado reduce la exposición al apixabán.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo: no existen datos sobre la utilización de apixabán en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de apixabán durante el embarazo.

Lactancia: se desconoce si el apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que el apixabán se excreta en la leche. No se puede excluir un riesgo en los lactantes.

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixabán tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad: en los ensayos con animales a los que se les administró apixabán no se observaron efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: este medicamento no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## REACCIONES ADVERSAS

La seguridad del apixabán se ha investigado en 7 ensayos clínicos fase III incluyendo más de 21.000 pacientes; más de 5.000 pacientes 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.

Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas.

En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de apixabán dos veces al día presentaron reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con apixabán fue de un 10% en los estudios de apixabán frente a enoxaparina.

En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixabán fue del 24,3% en el estudio de apixabán frente a warfarina y de un 9,6% en el estudio de apixabán frente a ácido acetilsalicílico. En el estudio de apixabán frente a warfarina, la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado GI superior, sangrado GI inferior, y sangrado rectal) con apixabán fue de 0,76%/año. La incidencia de sangrado intraocular mayor ISTH con apixabán fue 0,18%/año.

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

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  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>Frecuencia Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (VTEp)</b>	<b>Prevención del ictus 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 (VTET)</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad,	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes

edema alérgico y Anafilaxis			
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
Angioedema	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia cerebral†	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Raras
Trastornos oculares			
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluida hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales			
Nauseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia de boca	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Frecuencia no conocida	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares			

Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Gamma glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Eritema multiforme	Frecuencia no conocida	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Hemorragia vaginal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Sangrado en el sitio quirúrgico	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias			
Sangre oculta en heces positiva	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes

Hemorragia post-procedimiento (incluido hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de incisión (incluido hematoma en el lugar de incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia traumática	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes

\* No hubo notificaciones de prurito generalizado en el ensayo CV185057 (prevención a largo plazo del TEV).

† El término "Hemorragia cerebral" engloba todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (por ej.: ictus hemorrágico o hemorragia del putamen, hemorragia cerebelar, o hemorragias intraventriculares o subdurales).

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

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Una sobredosis de apixabán puede producir un riesgo más elevado de sangrado. En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado.

Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado (por ej.: hemostasis quirúrgica, transfusión de plasma fresco congelado o administración de un agente reversor para los inhibidores del factor Xa).

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

En voluntarios sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixabán redujo la AUC media de apixabán en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto en la Cmax. La semivida de eliminación del apixabán disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixabán solo a 5,3 horas y 4,9 horas respectivamente, cuando se administró carbón activado a las 2 y 6 horas de la administración del apixabán. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixabán.

Para situaciones donde se necesite revertir la anticoagulación debido a una situación amenazante para la vida o a sangrado incontrolado, está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa. También puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) ó factor VIIa recombinante. Al final de la infusión fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos del apixabán, tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, alcanzándose los valores basales a las 4 horas tras iniciarse una infusión de 30 minutos de un CPP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CPP de 4-factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido apixabán. Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixabán. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

## **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar a temperatura ambiente variación admitida entre 15 °C y 25 °C. No retirar del envase hasta el momento de uso.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Producido por Química Montpellier S.A.**

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Fecha de última revisión: .../.../....




KELMAN Rosana Laura  
CUIL 23149766634



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

Blister x 15 u:

<p><b>Blister</b> <b>BEXARAL 2,5</b> <b>Comprimidos</b> <b>recubiertos</b></p>	<p><b>BEXARAL 2,5</b> <b>APIXABAN 2,5 mg</b> Industria Argentina</p> <p> <b>Montpellier</b></p> <p><u>Lote N°:</u> <span style="float: right;"><u>Fecha de Vencimiento:</u></span></p>
--	--



KELMAN Rosana Laura  
CUIL 23149766634




LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932



**PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO**

**Blister x 15 u:**

<p><b>Blister BEXARAL 5 Comprimidos recubiertos</b></p>	<p><b>BEXARAL 5 APIXABAN 5 mg</b> Industria Argentina</p> <p> <b>Montpellier</b></p> <p><u>Lote N°:</u> <span style="float: right;"><u>Fecha de Vencimiento:</u></span></p>
---	---



KELMAN Rosana Laura  
CUIL 23149766634



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

**BEXARAL 2,5**

**APIXABAN**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

**Condición de Venta:** Venta bajo receta

**Contenido por Unidad de Venta:** Envases conteniendo 15 comprimidos recubiertos.

**Fórmula Cualitativa:**

Cada comprimido recubierto contiene:

**Apixaban.....2,5 mg**

Excipientes: celulosa microcristalina (PH 101) 20,00 mg; lauril sulfato de sodio 1,00 mg; croscarmellosa sódica 4,00 mg; dióxido de silicio coloidal 500 mcg; estearato de magnesio vegetal 1,25 mg; lactosa anhidra 50,25 mg; celulosa microcristalina (PH 102) c.s.p. 100,00 mg; colorante óxido de hierro rojo 32 mcg; alcohol polivinílico 1,2 mg; polietilenglicol 600 mcg; talco 450 mcg; dióxido de titanio 750 mcg

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

**CONSERVAR, A TEMPERATURA AMBIENTE.  
VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15 °C Y 25 °C.**

**No retirar del envase hasta el momento de uso.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Producido por QUÍMICA MONTPELLIER S.A.**

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"**

Certificado N°:



**Nota:** los envases conteniendo 30, y 60 comprimidos recubiertos llevar

KELMAN Rosana Laura  
CUIL 23149766634



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932  
smo

26 de julio de 2023

**DISPOSICIÓN N° 5572**

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

**CERTIFICADO N° 59902**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000527-22-5**

<b>Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica</b>	<b>Troquel</b>
APIXABAN 2,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	674213
APIXABAN 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	674226



**BARLARO Claudia  
Alicia**  
CUIL 27142711139

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  
(C1011AAI), CABA

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

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 26 DE JULIO DE 2023.-

**DISPOSICIÓN N° 5572**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 59902**

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: QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6280

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: BEXARAL 2,5

Nombre Genérico (IFA/s): APIXABAN

Concentración: 2,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

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

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

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

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

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

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
APIXABAN 2,5 mg

<b>Excipiente (s)</b>
LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) CSP 100 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 4 mg NÚCLEO 1 LACTOSA ANHIDRA 50,25 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 500 mcg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 101) 20 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 1,25 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE TITANIO 750 mcg CUBIERTA 1 OXIDO FERRICO ROJO 32 mcg CUBIERTA 1 ALCOHOL POLIVINILICO 1,2 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 600 mcg CUBIERTA 1 TALCO 450 mcg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: PRESENTACIÓN X 15: 1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACIÓN X 30: 2 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACIÓN X 60: 4 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN X 15: ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACIÓN X 30: ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACIÓN X 60: ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 15, 30, 60

Período de vida útil: 24 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

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE. VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15°C Y 25°C. NO RETIRAR DEL ENVASE HASTA EL MOMENTO DE SU USO.

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: Medicamentos antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad mayor o igual a 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (mayor o igual Clase 2 escala NYHA). Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP), 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
QUIMICA MONTPELLIER S.A.	242/18	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

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

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

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

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

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

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTPELLIER S.A.	242/18	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTPELLIER S.A.	242/18	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BEXARAL 5

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>
-----------------------

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  
(C1087AA1), CABA

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

DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) CSP 200 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 101) 40 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 2,5 mg NÚCLEO 1  
LAURIL SULFATO DE SODIO 2 mg NÚCLEO 1  
LACTOSA ANHIDRA 100,5 mg NÚCLEO 1  
CROSCARMELOSA SODICA 8 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE TITANIO 1,5 mg CUBIERTA 1  
ALCOHOL POLIVINILICO 2,4 mg CUBIERTA 1  
OXIDO FERRICO ROJO 64 mcg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 1,2 mg CUBIERTA 1  
TALCO 900 mcg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: PRESENTACIÓN X 15: 1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACIÓN X 30: 2 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACIÓN X 60: 4 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN X 15: ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACIÓN X 30: ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACIÓN X 60: ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 15, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE. VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15°C Y 25°C. NO RETIRAR DEL ENVASE HASTA EL MOMENTO DE SU USO.

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



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: Medicamentos antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad mayor o igual a 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática (mayor o igual Clase 2 escala NYHA). Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP), 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
QUIMICA MONTPELLIER S.A.	242/18	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	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
QUIMICA MONTPELLIER S.A.	242/18	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTPELLIER S.A.	242/18	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000527-22-5



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  
(C1087AA1), CABA

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