

## DISPOSICIÓN N° 5109

BUENOS AIRES, 18 DE MAYO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000229-16-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA SACIFYA 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).

## DISPOSICIÓN N° 5109

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 GENERAL 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 5109

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA SACIFYA 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 APIXABAN ELEA y nombre/s genérico/s APIXABAN , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

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\_VERSION02.PDF / 0 - 13/02/2017 15:33:26, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 13/02/2017 15:33:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 13/02/2017 15:33:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 13/02/2017 15:33:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 13/02/2017 15:33:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 13/02/2017 15:33:26 .

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

## DISPOSICIÓN N° 5109



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 5°.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA SACIFYA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION06.PDF / 0 - 06/04/2017 07:59:28

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION07.PDF / 0 - 06/04/2017 07:59:28

aprobado.

ARTÍCULO 6°.- 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 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese 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.

# DISPOSICIÓN N° 5109



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000229-16-2



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

## APIXABAN ELEA

### APIXABAN 2,5 – 5 mg

#### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.**

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera.

Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto colateral que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es APIXABAN y para qué se utiliza
2. Antes de usar APIXABAN
3. Cómo tomar APIXABAN
4. Cuáles son los posibles efectos adversos de APIXABAN
5. Conservación de APIXABAN
6. Contenido del envase e información adicional

##### 1. Qué es APIXABAN y para qué se utiliza

APIXABAN ELEA contiene el principio activo Apixaban que pertenece al grupo de medicamentos denominados “anticoagulantes”. Este medicamento ayuda a prevenir la formación de coágulos de sangre al bloquear uno de los mecanismos que tiene la coagulación de la sangre.

APIXABAN ELEA se utiliza en personas adultas para:

Prevenir la formación de coágulos de sangre denominada trombosis venosa profunda después de una operación traumatológica de reemplazo articular de la cadera o la rodilla. Este tipo de intervenciones traumatológicas conllevan un riesgo incrementado de complicaciones debido a la formación de coágulos en las venas de los miembros inferiores (trombosis venosa profunda). Esta situación puede provocar y se manifiesta (aunque no siempre) por hinchazón y edema de las piernas con o sin dolor. Si un coágulo de las piernas se desprende y viaja hacia los pulmones puede impedir el normal flujo de sangre y provocar una situación grave que se llama tromboembolismo pulmonar que supone riesgo de vida y requiere atención inmediata.

Prevenir la formación de coágulos sanguíneos en el corazón de las personas que padecen un tipo de alteración eléctrica del corazón (arritmia) denominada fibrilación auricular. Estos coágulos pueden desprenderse y viajar hasta el cerebro e impedir la normal circulación de la sangre provocando un accidente cerebro vascular (ACV). El ACV supone riesgo para la vida y secuelas crónicas por lo cual requiere atención médica inmediata.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

**APIXABAN ELEA**  
**APIXABAN 2,5 – 5 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de APIXABAN ELEA de 2,5 mg contiene: Apixaban 2,5 mg.  
Excipientes: Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, Opadry II 85F28751 blanco (\*), col. Óxido de hierro amarillo.

(\*): Componentes del Opadry II 85F28751 blanco: alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de APIXABAN ELEA de 5 mg contiene: Apixaban 5 mg.  
Excipientes: Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, Opadry II 85F28751 blanco (\*), col. Óxido de hierro rojo.

(\*): Componentes del Opadry II 85F28751 blanco: alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor del factor Xa

Código ATC: B01 AF02

**INDICACIONES**

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

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

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 accidente isquémico transitorio (AIT) previos; edad  $\geq 75$  años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática ( $\geq$  Clase 2 escala NYHA).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y del tromboembolismo pulmonar (TEP), y prevención de las recurrencias de la TVP y del TEP en pacientes adultos.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Mecanismo de acción**

Apixaban es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixaban inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protombinasa. No tienen efectos directos sobre la agregación plaquetaria sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, Apixaban previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos.

**Farmacodinamia**

Los efectos farmacodinámicos de Apixaban reflejan el mecanismo de acción (inhibición del factor Xa). Como resultado de la inhibición del factor Xa, Apixaban, prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), la razón internacional normatizada (RIN) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT). 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 de Apixaban.

Apixaban 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.

En pacientes que toman Apixaban para la prevención del TEV después de cirugía electiva 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 Apixaban para la prevención de un evento cerebrovascular y de la embolia sistémica, los



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,7 veces en la actividad anti-factor Xa máxima a mínima. En pacientes que toman Apixaban para el tratamiento de la TVP y del TEP o prevención de las recurrencias de la TVP y TEP, los resultados demuestran una fluctuación menor de 2,2 veces entre los niveles máximos y mínimos

**Farmacocinética**

*Absorción:* la biodisponibilidad absoluta de Apixaban es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg. Apixaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (Cmax) 3 a 4 horas después de tomar el comprimido. La ingesta de alimentos no afecta el ABC ni la Cmax de Apixaban a dosis de 10 mg. Apixaban puede tomarse con o sin alimentos.

Apixaban muestra una farmacocinética lineal con incrementos proporcionales a la dosis cuando se administra a dosis orales de hasta 10 mg. Con dosis mayores o iguales a 25 mg, Apixaban presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, la exposición fue comparable a la exposición después de administración oral de 2 comprimidos completos de 5 mg. Después de la administración oral de 10 mg de Apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la Cmax y el ABC fueron el 20% y 16% inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.

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 las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 87%. El volumen de distribución (VD) es de aproximadamente 21 litros.

*Biotransformación y eliminación:* Apixaban tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis de Apixaban administrada en humanos se recuperó aproximadamente el 25% como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. La excreción renal de apixaban supone aproximadamente el 27% de la depuración total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y no clínicos, respectivamente. Apixaban tiene una depuración total de alrededor de 3,3 l/h y una vida media de aproximadamente 12 horas.

## PROYECTO DE PROSPECTO

APIXABAN ELEA, APIXABAN, Comprimidos Recubiertos

Las principales rutas de biotransformación son O-demetilación e hidroxilación en la fracción 3-oxopiperidinil. Apixaban es metabolizado principalmente por el CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. Apixaban es un sustrato de las proteínas transportadoras como la gp-P y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La insuficiencia renal no causó ningún impacto sobre la concentración máxima de Apixaban. Se observó un aumento de la exposición de Apixaban correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de clearance 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), o grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Apixaban (ABC) aumentaron el 16, 29 y 44 % respectivamente, comparado con personas con clearance de creatinina normal. La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto manifiesto sobre la relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-factor Xa de Apixaban.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En un ensayo 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 Apixaban se vieron alteradas en los sujetos con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-factor Xa y en la RIN fueron comparables entre los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos.

#### *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 ABC que fueron aproximadamente un 32% superiores y sin diferencia en Cmax.

#### *Sexo*

La exposición a Apixaban fue aproximadamente un 18% más alta en mujeres que en hombres.

#### *Origen étnico*

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

Los resultados de los ensayos de Fase I no mostraron diferencias significativas en la farmacocinética de Apixaban entre individuos blancos, caucásicos, asiáticos, negros y afroamericanos. Los resultados de análisis farmacocinéticos poblacional en pacientes que recibieron Apixaban fueron generalmente coincidentes con los resultados de los ensayos de Fase I.

**Peso corporal**

La comparación de la exposición de Apixaban en sujetos con peso corporal de 65 a 85 kg con sujetos de más de 120 kg objetivó una exposición 30% menor aproximadamente en estos últimos. En el caso de los sujetos con un peso corporal menor a 50 kg se objetivó una exposición 30% mayor.

*Relación farmacocinética / farmacodinámica*

Se ha evaluado la relación farmacocinética / farmacodinamia (PK/PD) entre la concentración plasmática de Apixaban y diversas variables PD (actividad anti-factor Xa, RIN, TP y aPTT) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 0,5 a 50 mg). La relación entre la concentración de Apixaban y la actividad anti-Factor Xa es a través de un modelo lineal. La relación PK/PD observada en pacientes que recibieron Apixaban fue coherente con la relación establecida en individuos sanos.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

La dosis recomendada de Apixaban es de 2,5 mg 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.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

*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.

En pacientes con al menos dos de las siguientes características se debe considerar una reducción de la dosis: edad  $\geq$  80 años, peso corporal  $\leq$  60 kg, creatinina sérica  $\geq$  1,5 mg/dl. En estos casos la dosis recomendada de Apixaban es 2,5 mg administrados dos veces al día.

El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

*Tratamiento de la TVP, tratamiento del TEP y prevención de las recurrencias de la TVP y del TEP*

La dosis recomendada de Apixaban para el tratamiento de la TVP aguda y del TEP 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 cuando existen factores de riesgo transitorios (por ej. cirugía reciente, traumatismo, inmovilización).

La dosis recomendada de Apixaban para la prevención de las recurrencias de la TVP y del TEP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral (después de completar 6 meses de tratamiento con Apixaban 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante).

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, se debe tomar el comprimido de Apixaban inmediatamente y posteriormente continuar con la toma dos veces por día.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

*Cambio de tratamiento*

El cambio de tratamiento con los anticoagulantes de uso parenteral a Apixaban (y viceversa): se puede hacer en la siguiente dosis programada (ver interacciones con otros medicamentos). Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Apixaban: cuando se cambie el tratamiento de AVK a Apixaban, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina o acenocumarol e iniciarse el tratamiento con Apixaban cuando la RIN sea  $< 2$ .

Cambio de tratamiento con Apixaban a AVK: cuando cambie el tratamiento con Apixaban a AVK, se debe continuar con la administración de Apixaban durante al menos dos días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de administración conjunta de Apixaban con AVK, se debe medir la RIN antes de la próxima dosis programada de Apixaban. Se debe continuar con la administración conjunta hasta que la RIN sea  $\geq 2$ .

*Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones: a) Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento del TEP y prevención de las recurrencias de la TVP y del TEP, Apixaban se debe usar con precaución. B) 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. Los pacientes con creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl 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. En pacientes con clearance de creatinina  $< 15$  mL/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda Apixaban.

*Insuficiencia hepática*

Apixaban 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

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

hepática grave. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B); en estos pacientes no es necesario ningún ajuste de dosis.

En pacientes con alteraciones de las enzimas hepáticas, Apixaban debe utilizarse con precaución.

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

*Peso corporal*

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

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

*Género*

No se requiere ajuste de dosis.

*Pacientes de edad avanzada*

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

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

*Cardioversión*

Ante la cardioversión en el escenario de una FANV, los pacientes pueden continuar con Apixaban mientras están siendo cardiovertidos.

*Población pediátrica*

Puesto que se dispone de datos, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Apixaban en niños y adolescentes menores de 18 años.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o algunos de los excipientes.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

- Sangrado activo, clínicamente significativo.
- Hepatopatía, asociada a trastornos de la coagulación que conlleve riesgo de sangrado clínicamente relevante.
- Lesión o patología con mayor riesgo de sangrado significativo cómo: úlcera gastrointestinal existente o reciente; problemas oncológicos con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; cirugía del sistema nervioso central u oftálmica reciente; hemorragia intracraneal reciente; existencia (o alta sospecha) 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, derivados de heparinas, otros anticoagulantes orales (tanto los antivitamina K cómo los más recientes), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando las utilicen heparinas no fraccionadas a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Riesgo de hemorragia

Como con cualquier anticoagulante, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman Apixaban y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia (ver contraindicaciones). Se debe interrumpir la administración de Apixaban en el caso de una hemorragia grave. Aunque el tratamiento con esta especialidad medicinal no requiere una monitorización rutinaria de exposición a Apixaban, un ensayo cuantitativo anti-factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer esta exposición a Apixaban permite ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver contraindicaciones). El uso concomitante de Apixaban con agentes antiagregantes plaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado. Se debe tener cuidado si

## PROYECTO DE PROSPECTO

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

los pacientes reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico.

Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante de Apixaban con otros inhibidores de la agregación plaquetaria. En pacientes con FANV 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 medicamento puesto que en un ensayo clínico con pacientes fibrilados, 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 otro ensayo clínico efectuado en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor para Apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

### Uso de fármacos 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 este medicamento en estos pacientes.

### Cirugía y procedimientos invasivos

Apixaban 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.



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

Apixaban 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.

Posteriormente Apixaban se debe reiniciar tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada.

Interrupción temporal

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

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se utiliza la anestesia epidural o espinal o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de 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 Apixaban. 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 ejemplo, 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 epidural o espinal, 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 tromboprolifaxis. No hay experiencia clínica sobre el uso de Apixaban con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

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 Apixaban y la retirada del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes de la retirada del catéter. La siguiente dosis de Apixaban 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 bloqueo epidural o espinal y por tanto se recomienda extremar la precaución cuando se utilice Apixaban en presencia de bloqueo.

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

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

Pacientes con cáncer activo

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

Pacientes con insuficiencia renal

Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de Apixaban aumentan en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 15-29 ml/min), lo que puede llevar un riesgo aumentado de sangrado.

Para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, tratamiento de TVP, tratamiento del TEP y prevención de recurrencias de TVP y ETP, Apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 15-29 ml/min).

Para la prevención del ACV y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 15-29 ml/min), y pacientes con creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl, asociada a edad  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$  kg deben recibir una dosis menor

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

de Apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día. En pacientes con clearance de creatinina < 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto Apixaban no está recomendado.

Pacientes de edad avanzada

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

Peso corporal

Un peso corporal  $\leq 60$  kg, puede aumentar el riesgo de sangrado.

Pacientes con insuficiencia hepática

Apixaban está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver contraindicaciones).

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 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, Apixaban debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con Apixaban, se debe medir la función hepática.

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

No se recomienda el uso de Apixaban 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 de VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición a Apixaban o aumentarla aun más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a Apixaban (por ejemplo insuficiencia renal severa).

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

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

La administración concomitante de Apixaban con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una reducción de aproximadamente 50% en la exposición a 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: 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 del TEP, Apixaban se debe usar con precaución; para el tratamiento de la TVP y tratamiento del TEP, no se debe utilizar Apixaban ya que la eficacia se puede ver comprometida.

Cirugía de fractura de cadera

No se ha estudiado Apixaban en ensayos 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 Apixaban en estos pacientes.

Parámetros de laboratorio

Las pruebas de coagulación [ej. tiempo de protrombina (TP), RIN y tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT)] se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de Apixaban. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad.

Información acerca de los excipientes

Esta especialidad medicinal contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

La administración concomitante de Apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el ABC de Apixaban y aumentó 1,6 veces la Cmax media de Apixaban. No se recomienda utilizar Apixaban en aquellos pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como los antimicóticos azólicos (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir).

Es de esperar que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (por ejemplo diltiazem, naproxeno, amiodarona, verapamilo, y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de Apixaban. De hecho, 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 ABC de Apixaban y aumentó 1,3 veces la Cmax. 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 ABC y la Cmax de Apixaban, respectivamente. No es necesario ningún ajuste de dosis de Apixaban en administración concomitante con inhibidores menos potentes del CYP3A4 y/o la P-gp.

Inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de Apixaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54% y 42% en el ABC y en la Cmax, respectivamente. El uso concomitante de Apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede causar una disminución en la concentración plasmática de Apixaban. 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, 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 del TEP. No se recomienda Apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento del TEP 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.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

Anticoagulantes, inhibidores de la agregación plaquetaria 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 (dosis única de 40 mg) con Apixaban (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 Apixaban 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 Apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, RIN, y aPTT) fue consistente con los efectos del Apixaban solo.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el ABC y la Cmax de apixaban 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de Apixaban. No se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de Apixaban y naproxeno. A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con Apixaban.

Este medicamento se debe administrar con precaución cuando se coadministra con AINEs (incluido el AAS) porque estos medicamentos generalmente aumentan el riesgo de sangrado.

Se notificó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la administración triple de Apixaban, AAS y clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo. No se recomienda el uso concomitante de Apixaban con medicamentos asociados con sangrados graves, como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo, clopidogrel), dipiridamol, dextrano, y sulfpirazona.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró Apixaban con atenolol o famotidina. La administración concomitante de 10 mg de Apixaban con 100 mg de atenolol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Apixaban. Después de la administración concomitante de los dos medicamentos el ABC y la Cmax de Apixaban fueron el 15% y 18% más bajos que cuando se administró Apixaban solo. La administración de 10 mg de Apixaban con 40 mg de famotidina no produjo ningún efecto sobre el AUC o la Cmax de Apixaban.

Efecto de Apixaban sobre otros medicamentos

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

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

La administración de carbón activado reduce la exposición a Apixaban.

**Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones en la fertilidad**

Los datos de la investigación preclínica no revelan ningún peligro especial para los humanos de acuerdo a los estudios de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogénesis, fertilidad y desarrollo embrionario, toxicidad en animales jóvenes y seguridad farmacológica.

Los efectos principales que se observaron en los estudios de toxicidad en dosis repetidas fueron aquellos relacionados a la acción farmacodinámica del Apixaban en los parámetros de la coagulación. El aumento en la tendencia del sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo este

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

resultado debe interpretarse con cautela al ser extrapolado a los humanos puesto que pueden ser especies con una sensibilidad menor a la droga.

En los estudios con animales no se observaron efectos sobre la fertilidad.

**Embarazo**

No existen datos sobre la utilización de Apixaban en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva. No se recomienda Apixaban durante el embarazo.

**Lactancia**

Se desconoce si Apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que Apixaban se excreta en la leche. En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno (Cmax alrededor de 8, ABC alrededor de 30) posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos y lactantes. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con Apixaban.

**Fertilidad**

En los ensayos con animales a los que se les administró Apixaban no se observaron efectos sobre la fertilidad.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Apixaban no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Apixaban 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



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

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 Apixaban dos veces al día presentaron 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 ISTH (incluyendo sangrado gastrointestinal superior, inferior y rectal) con Apixaban fue de 0,76%/año. La incidencia de sangrado intraocular mayor ISTH con Apixaban fue 0,18%/año. 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.

Tabla de reacciones adversas

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

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla</b>	<b>Prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo</b>	<b>Tratamiento de la TVP y del TEP y prevención de recurrencias de la TVP y TEP</b>
<b>Trastornos de la sangra y del sistema linfático</b>			
Anemia	Frecuente	-	-
Trombocitopenia	Poco frecuente	-	-
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

Hipersensibilidad, edema angioneurótico y anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	-
Prurito	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia cerebral	-	Poco frecuente	Rara
Trastornos oculares			
Hemorragia ocular	Rara	Frecuente	Poco frecuente
Hemorragia conjuntival	Rara	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragias / Hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión	Poco frecuente	-	-
Hemorragia intraabdominal	-	Poco frecuente	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Hemoptisis	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Hemorragias del tracto respiratorio	-	Rara	Rara
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	Frecuentes	-	-
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Hemorragia hemorroidal /oral	-	Poco frecuente	-
Hematoquezia	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Hemorragia rectal /	Rara	Frecuente	Frecuente

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

gingival			
Hemorragia retroperitoneal	-	Rara	-
Trastornos hepato biliares			
Aumento de las transaminasas, aumento de la GGT, alteración en las pruebas de función hepática, incremento de la FAL	Poco frecuente	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	-	Poco frecuente	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Hemorragia muscular	Rara	-	-
Trastornos renales y urinarios			
Hematuria	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Hemorragia vaginal / urogenital	-	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos generales y del sitio de administración			
Sangrado del sitio quirúrgico	-	Poco frecuente	-
Exploraciones complementarias			
Positividad del test de sangre oculta en materia fecal	-	Poco frecuente	Poco frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones post procedimientos			
Hematoma	Frecuente	Frecuente	Frecuente

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

Hemorragia post procedimiento	Poco frecuente	-	-
Hemorragia traumática, operatoria, hemorragia en el sitio de incisión post	-	Poco frecuente	Poco frecuente

**SOBREDOSIS:**

No se dispone de un antídoto para Apixaban. Una sobredosis de Apixaban puede producir un riesgo más elevado de sangrado. En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostasia quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado). En los ensayos clínicos controlados, tras administrar Apixaban por vía oral a individuos sanos a dosis de hasta 50 mg diarios durante un periodo de 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no hubo ninguna reacción adversa clínicamente relevante.

En voluntarios sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de Apixaban redujo el ABC de Apixaban en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto en la Cmax. 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 factor VIIa recombinante. 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.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**APIXABAN ELEA , APIXABAN, Comprimidos Recubiertos**

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

- Hospital de Pediatría "Dr. Ricardo GUTIERREZ" Tel: (011) 4962-6666/2247
- Hospital "Dr. A. Posadas" Tel: (011) 4654-6648/4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar a temperatura entre 15° C y 30°C, en su envase original protegido de la luz y la humedad.

**PRESENTACIONES:**

APIXABAN 2,5 mg: Envases conteniendo 60 Comprimidos recubiertos: 6 blisters de 10 comprimidos recubiertos cada uno ó 4 blisters de 15 comprimidos recubiertos cada uno.

APIXABAN 5 mg: *Envase conteniendo x 60 comprimidos recubiertos.* Envases conteniendo 60 Comprimidos recubiertos: 6 blisters de 10 comprimidos recubiertos cada uno ó 4 blisters de 15 comprimidos recubiertos cada uno.



**MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE  
DE LOS NIÑOS.**

DURÁN Jimena Mariel  
CUIL 27295426573

**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Fernando G Toneguzzo, Farmacéutico.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Fecha de última revisión: .....

LABORATORIO ELEA SACIFYA  
CUIT 30500571485  
Presidencia

Página 23 de 23

Laboratorio  
**ELEA**

**APIXABAN ELEA, APIXABAN 2,5 mg, Comprimidos Recubiertos**

PROYECTO de RÓTULO en ENVASE PRIMARIO

Laboratorio  
**ELEA**

**APIXABAN ELEA  
APIXABAN 2,5 mg  
Comprimidos Recubiertos**

**LOTE:**

**VTO:**

  
anmat

DURÁN Jimena Mariel  
CUIL 27295426573

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**Laboratorio Elea SACIFYA**  
**Presidencia**

*firmado digitalmente*

Laboratorio  
**ELEA**

**APIXABAN ELEA, APIXABAN 5 mg. Comprimidos Recubiertos**

**PROYECTO de RÓTULO en ENVASE PRIMARIO**

Laboratorio  
**ELEA**

**APIXABAN ELEA  
APIXABAN 5 mg  
Comprimidos Recubiertos**

**LOTE:**

**VTO:**

  
anmat

**DURÁN Jimena Mariel**  
**CUIL 27295426573**



**Laboratorio Elea SACIFYA**  
**Presidencia**

*firmado digitalmente*

  
anmat

**CHIALE Carlos Alberto**  
**CUIL 20120911113**

APIXABAN ELEA, APIXABAN, Comprimidos Recubiertos  
PROYECTO de RÓTULO – ENVASE SECUNDARIO

Laboratorio  
**ELEA**

**APIXABAN ELEA  
APIXABAN 2,5 mg  
Comprimidos Recubiertos**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta**

**FÓRMULA:**

Cada comprimido recubierto de APIXABAN ELEA de 2,5 mg contiene: Apixaban 2,5 mg.  
Excipientes: Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, Opadry II 85F28751 blanco(\*), col. Óxido de hierro amarillo.

(\*): Componentes del Opadry II 85F28751 blanco: alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Ver prospecto adjunto.

**PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 60 Comprimidos recubiertos: 6 blisters de 10 comprimidos recubiertos cada uno ó 4 blisters de 15 comprimidos recubiertos cada uno.

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura entre 15°C y 30 °C, en su envase original protegido de la luz y la humedad.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°  
Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.  
Sanabria 2353, CABA.  
Dir. Téc.: Fernando G Toneguzzo, Farmacéutico.

  
anmat  
DURÁN Jin  
CUIL 2729

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat

Fecha de última revisión: .....

Lote:

  
anmat

Vencimiento:  
LABORATORIO ELEA SACIFYA  
CUIT 30500571485  
Presidencia



APIXABAN ELEA, APIXABAN, Comprimidos Recubiertos  
PROYECTO de RÓTULO – ENVASE SECUNDARIO

Laboratorio  
**ELEA**

**APIXABAN ELEA  
APIXABAN 5 mg  
Comprimidos Recubiertos**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta**

**FÓRMULA:**

Cada comprimido recubierto de APIXABAN ELEA de 5 mg contiene: Apixaban 5 mg.

Excipientes: Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, Opadry II 85F28751 blanco(\*), col. Óxido de hierro rojo.

(\*): Componentes del Opadry II 85F28751 blanco: alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Ver prospecto adjunto.

**PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos: 6 blisters de 10 comprimidos recubiertos cada uno ó 4 blisters de 15 comprimidos recubiertos cada uno.

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura inferior a 30 °C, en su envase original protegido de la luz y la humedad.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.  
Sanabria 2353, CABA.

Director Técnico: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico.  
Fecha de última revisión: .....

Lote:

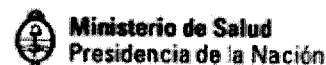
Vencimiento:

  
**anmat**

**LABORATORIO ELEA SACIFYA**  
CUIT 30500571485  
Presidencia

  
**anmat**  
DURÁN Jimena Mariel  
CUIL 27295426573

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



19 de mayo de 2017

**DISPOSICIÓN N° 5109**

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

**CERTIFICADO N° 58374**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000229-16-2**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
APIXABAN 2,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	646571
APIXABAN 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	646584



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelén  
CUIL 27319639956

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  
Página 1 de 1

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

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



Buenos Aires, 18 DE MAYO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 5109

ANEXO

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

**CERTIFICADO N° 58374**

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: LABORATORIO ELEA SACIFYA

N° de Legajo de la empresa: 6137

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: APIXABAN ELEA

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

LACTOSA ANHIDRA 50,25 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 4 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 40,5 mg NÚCLEO 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,03 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 1,188 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,609 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,743 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,445 mg 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: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 6 BLISTERS (10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS) Ó 4 BLISTERS (15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD.

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: Inhibidor del factor Xa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ACV o accidente isquémico transitorio (AIT) previos; edad mayor ó igual a 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática (mayor o igual a Clase 2 escala NYHA). Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y del tromboembolismo pulmonar (TEP), y prevención de las recurrencias de la TVP y del TEP 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
LABORATORIO ELEA SACIFYA	4649/16	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA SACIFYA	4649/16	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

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

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

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

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

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

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA SACIFYA	4649/16	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: APIXABAN ELEA

Nombre Genérico (IFA/s): APIXABAN

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

APIXABAN 5 mg

**Excipiente (s)**

LACTOSA ANHIDRA 100,5 mg NÚCLEO 1  
CROSCARMELOSA SODICA 8 mg NÚCLEO 1  
LAURIL SULFATO DE SODIO 2 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA 81 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg NÚCLEO 1  
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,06 mg CUBIERTA 1  
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 2,37 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 1,22 mg CUBIERTA 1  
TALCO 0,89 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 1,48 mg 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: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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



Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 6 BLÍSTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
Ó 4 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL,  
PROTEGIDO DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD.

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: Inhibidor del factor Xa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ACV o accidente 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 del tromboembolismo pulmonar (TEP), y prevención de las recurrencias de la TVP y del TEP en pacientes adultos.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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

**a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA SACIFYA	4649/16	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA SACIFYA	4649/16	SANABRIA 2353	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
LABORATORIO ELEA SACIFYA	4649/16	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000229-16-2

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





CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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