



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

Disposición

Número: DI-2023-9736-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Noviembre de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000491-22-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000491-22-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma IVAX ARGENTINA 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 IVAX ARGENTINA 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 UNIXIS 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 IVAX ARGENTINA S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 10/10/2023 09:33:01, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 10/10/2023 09:33:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 22/07/2022 16:58:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 28/09/2023 09:44:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 22/07/2022 16:58:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 10/10/2023 09:33:01 .

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 IVAX ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 28/09/2023 09:44:00 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION04.PDF / 0 - 10/10/2023 09:33:01 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° 1-0047-2000-000491-22-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.11.14 12:02:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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



UNIXIS®
APIXABAN 2,5mg
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

Contenido: 30 comprimidos recubiertos*

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de UNIXIS® 2,5 mg:

Apixabán 2,5mg.

Excipientes: Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sodica, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio. Como Opadry II 33G220023 YELLOW: Hipromelosa, dióxido de Titanio, lactosa monohidrato, macrogol, triacetina, óxido de Hierro amarillo, óxido de Hierro rojo.

Posología: Ver prospecto interno

Lote N°:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 25°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.

IVAX ARGENTINA S.A.- Juan José Castelli N° 6701, Villa Adelina. Buenos Aires.

Dirección Legal: Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

*Este modelo de rótulo secundario también aplica a las presentaciones x 60 comprimidos recubiertos.

[Logo]



UNIXIS®
APIXABAN 5mg
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

Contenido: 30 comprimidos recubiertos*

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de UNIXIS® 5 mg:

Apixabán 5mg.

Excipientes: Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sodica, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio. Como Opadry II 33G14923 PINK: Hipromelosa, dióxido de Titanio, lactosa monohidrato, macrogol, triacetina, óxido de Hierro rojo.

Posología: Ver prospecto interno

Lote N°:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 25°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.

IVAX ARGENTINA S.A.- Juan José Castelli N° 6701, Villa Adelina. Buenos Aires.

Dirección Legal: Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

*Este modelo de rótulo secundario también aplica a las presentaciones x 60 comprimidos recubiertos.

[Logo]

COI
O Romata
Beatriz

LIMERIC Manuel
ROSMANO Rosana Beatriz
CUN. 20047031982
27184764712, c=AR,
cn=COLOMBO Rosana
Beatriz
Date: 2023.10.10 09:27:46
-03'00'



UNIXIS
APIXABAN 2,5mg y 5mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de UNIXIS® 2,5mg contiene:

Apixabán 2,5mg.

Excipientes: Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sodica, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio. Como Opadry II 33G220023 YELLOW: Hipromelosa, dióxido de Titanio, lactosa monohidrato, macrogol, triacetina, óxido de Hierro amarillo, óxido de Hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de UNIXIS® 5mg contiene:

Apixabán 5mg.

Excipientes: Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sodica, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio. Como Opadry II 33G14923 PINK: Hipromelosa, dióxido de Titanio, lactosa monohidrato, macrogol, triacetina, óxido de Hierro rojo.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

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

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

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

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

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

UNIXIS® se usa en adultos:

- Para prevenir la formación de coágulos de sangre (trombosis venosa profunda [TVP]) después de una operación de reemplazo de cadera o rodilla. Después de una operación de cadera o rodilla usted puede tener un mayor riesgo de que se le formen coágulos de sangre en las venas de las piernas. Esto puede causar hinchazón en las piernas, con o sin dolor. Si un coágulo de sangre viaja de la pierna a sus pulmones, puede impedir el flujo de sangre, causando dificultad para respirar, con o sin dolor de pecho. Esta condición médica (embolismo pulmonar) puede suponer un riesgo para su vida y requiere atención médica inmediata.

- Para prevenir la formación de un coágulo sanguíneo en el corazón en pacientes con un latido irregular del corazón (fibrilación auricular) y al menos un factor de riesgo adicional. Los coágulos sanguíneos se pueden desprender, moverse hasta el cerebro y provocar un ictus, o moverse a otros órganos evitando una correcta irrigación del mismo (también conocida como embolia sistémica). Un ictus puede tener riesgo para la vida y requiere atención médica inmediata.

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

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE UNIXIS® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

No debe tomar UNIXIS®:

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

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar UNIXIS®?

Informe a su médico si usted presenta alguna de las siguientes condiciones:

- Riesgo aumentado de sangrado, como por ejemplo:
 - trastornos hemorrágicos, incluyendo situaciones que resulten en una disminución de la actividad plaquetaria;
 - presión arterial muy alta, no controlada por tratamiento médico; es usted mayor de 75 años;
 - pesa usted 60 kg o menos
- una enfermedad renal grave o si está sometido a diálisis;
- un problema de hígado o historial de problemas de hígado. Este medicamento se utilizará con precaución en pacientes con señales de alteración en la función del hígado.
- Tuvo un catéter o recibió una inyección en la columna vertebral (para anestesia o alivio del dolor), su médico le indicará que deje pasar un mínimo de 5 horas después de retirar el catéter antes de tomar este medicamento;
- lleva una prótesis valvular cardíaca;
- si su médico determina que su presión arterial es inestable o tiene previsto recibir otro tratamiento o ser sometido a una cirugía para extraer el coágulo de sangre de sus pulmones.

¿Puedo tomar UNIXIS® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar UNIXIS® con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

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

- algunos medicamentos para las infecciones fúngicas (por ejemplo, ketoconazol, etc);
- algunos medicamentos antivirales para el VIH / SIDA (por ejemplo, ritonavir);
- otros medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (por ejemplo, enoxaparina, etc);
- antiinflamatorios o medicamentos para aliviar el dolor (por ejemplo, ácido acetilsalicílico o naproxeno). En especial si es usted mayor de 75 años y toma ácido acetilsalicílico, existe una mayor probabilidad de sufrir sangrado;
- medicamentos para la presión arterial alta o problemas de corazón (por ejemplo, diltiazem);



- antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina.

Los siguientes medicamentos pueden reducir la capacidad de UNIXIS® de prevenir la formación de coágulos de sangre:

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

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

¿CÓMO DEBO TOMAR UNIXIS®?

Tome UNIXIS® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.

Dosificación

Tome el comprimido con agua. UNIXIS® puede tomarse con o sin alimentos.

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

Instrucciones para triturar:

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

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

Tome UNIXIS® de acuerdo a las siguientes recomendaciones:

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

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

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

- Si se ha sometido a una cirugía mayor de cadera, generalmente tomará los comprimidos durante un periodo de 32 a 38 días.
- Si se ha sometido a una cirugía mayor de rodilla, generalmente tomará los comprimidos durante un periodo de 10 a 14 días.

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

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

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

- Tiene la función renal gravemente disminuida;
- Le aplican dos o más de los siguientes factores:



- sus resultados de los análisis de sangre sugieren un pobre funcionamiento del riñón (el valor de creatinina sérica es de 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) o superior);
- tiene una edad igual o superior a 80 años;
- su peso es igual o inferior a 60 kg

Si la dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día, por ejemplo, tome un comprimido por la mañana y otro por la noche. Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

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

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

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

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

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

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

- Cambio de UNIXIS® a medicamentos anticoagulantes:

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

- Cambio de medicamentos anticoagulantes a UNIXIS®:

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

- Cambio de un tratamiento con anticoagulantes que contiene antagonistas de la Vitamina K (por ejemplo warfarina) a UNIXIS®:

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

- Cambio del tratamiento con UNIXIS® a un tratamiento anticoagulante que contienen un antagonista de la vitamina K (por ejemplo warfarina):

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

Pacientes sometidos a cardioversión

Si su latido cardíaco necesita ser recuperado mediante un proceso llamado cardioversión, tome este medicamento en los momentos que su médico le indique para prevenir coágulos de sangre en los vasos sanguíneos del cerebro y otros vasos sanguíneos del cuerpo.



¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

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

Si toma más UNIXIS® que la dosis recomendada, puede aumentar el riesgo de sangrado. Si ocurre una hemorragia, pueden ser necesaria una cirugía, transfusiones de sangre, u otros tratamientos que puedan revertir la actividad anti-factor Xa.

Si toma más de la dosis recetada de UNIXIS®, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

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

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

Si interrumpe el tratamiento con UNIXIS®

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

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

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Tenga especial cuidado con UNIXIS® si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolípido (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre). Informe a su médico para que decida si puede ser necesario modificar el tratamiento.

Si necesita una intervención quirúrgica o un proceso que pueda provocar un sangrado, su médico le indicará suspender temporalmente la toma de este medicamento durante un tiempo. Si no está seguro de si una intervención puede provocar un sangrado, consulte a su médico.

Niños y adolescentes

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

Embarazo y lactancia

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

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

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



Conducción y uso de máquinas

® no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Lactosa y Sodio

Este producto contiene lactosa. Si posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa, no debe consumir este producto.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER UNIXIS® ?

Al igual que todos los medicamentos, UNIXIS® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. UNIXIS® puede administrarse en tres enfermedades distintas. Los efectos adversos conocidos y la frecuencia con que se producen pueden ser distintos y por tanto se indican por separado a continuación. Para esas condiciones, el efecto adverso más frecuente de este medicamento es el sangrado, que puede poner en peligro la vida del paciente y requiere atención médica inmediata.

Los siguientes efectos adversos se han notificado cuando se toma Apixabán en la prevención de la formación de coágulos sanguíneos en las operaciones de reemplazo de cadera o rodilla:

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

- Anemia, que puede causar cansancio o palidez;
- Sangrado que incluye: hematoma e hinchazón;
- Náuseas (malestar general).

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

- Disminución del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación);
- Sangrado:
 - después de su operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración), o en lugar de inyección;
 - del estómago, del intestino o sangre roja/brillante en las heces;
 - sangre en la orina;
 - de la nariz;
 - vaginal;
- Presión arterial baja que puede producir desvanecimiento o latido de corazón más rápido;
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
 - función anormal del hígado;
 - aumento de algunas enzimas del hígado;
 - aumento de la bilirrubina, un producto derivado de los glóbulos rojos de la sangre, que puede causar coloración amarilla de la piel y los ojos;
- Picor.

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

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que puede producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. Informe a su médico inmediatamente si sufre cualquiera de estos síntomas.
- Sangrado:
 - en un músculo;
 - en los ojos;
 - de las encías y tos con sangre;
 - del recto;
- Pérdida de cabello.



Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Sangrado:
 - en el cerebro o la columna vertebral;
 - en los pulmones o la garganta;
 - en la boca;
 - en el abdomen o el espacio detrás de la cavidad abdominal;
 - hemorroidal;
 - pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina;
- Erupción cutánea que puede formar ampollas y parecerse a pequeñas dianas (puntos oscuros en el centro rodeados de un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor) (eritema multiforme).
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede causar erupción cutánea, aparición de puntos rojos redondos y lisos bajo la superficie de la piel o hematomas.

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

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

- Sangrado que incluye:
 - en los ojos;
 - en el estómago o intestino;
 - del recto;
 - sangre en la orina;
 - de la nariz;
 - de las encías;
 - hematoma e hinchazón;
 - Anemia, que puede causar cansancio o palidez;
 - Presión arterial baja que puede producir desvanecimiento o latido de corazón más rápido;
- Náuseas (malestar general);
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
 - un aumento en la gamma glutamil transferasa (GGT).

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

- Sangrado:
 - en el cerebro o la columna vertebral;
 - en la boca o tos con sangre;
 - en el abdomen, o vagina;
 - sangre brillante/roja en las heces;
 - sangrado después de su operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración) o lugar de inyección;
 - hemorroidal;
 - pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina;
- Disminución del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación);
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
 - función anormal del hígado;
 - aumento de algunas enzimas del hígado;
 - aumento de la bilirrubina, un producto derivado de los glóbulos rojos de la sangre, que puede causar coloración amarilla de la piel y los ojos;



- Erupción cutánea;
- Picor;
- Pérdida de cabello;
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que puede producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. Informe a su médico inmediatamente si sufre cualquiera de estos síntomas.

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

- Sangrado:
 - en los pulmones o la garganta;
 - dentro del espacio detrás de la cavidad abdominal;
 - en un músculo.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Erupción cutánea que puede formar ampollas y parecerse a pequeñas dianas (puntos oscuros en el centro rodeados de un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor) (eritema multiforme).

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

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

- Sangrado que incluye:
 - de la nariz;
 - de las encías;
 - sangre en la orina;
 - hematoma e hinchazón;
 - del estómago, del intestino o del recto;
 - en la boca;
 - vaginal;
- Anemia, que puede causar cansancio o palidez;
- Disminución del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación);
- Náuseas (malestar general);
- Erupción cutánea;
- Los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en la gamma glutamil transferasa (GGT) o alanina aminotransferasa (GPT).

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

- Presión arterial baja que puede producir desvanecimiento o latido de corazón más rápido
- Sangrado:
 - en los ojos;
 - en la boca o tos con sangre;
 - sangre brillante/roja en las heces;
 - pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina;
 - sangrado después de su operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración) o lugar de inyección;
 - hemorroidal;
 - en un músculo;
- Picor;
- Pérdida de cabello;



- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que puede producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. Contacte con su médico inmediatamente si sufre cualquiera de estos síntomas.
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
 - función anormal del hígado;
 - aumento de algunas enzimas del hígado;
 - aumento de la bilirrubina, un producto derivado de los glóbulos rojos de la sangre, que puede causar coloración amarilla de la piel y los ojos.

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

- Sangrado:
 - en el cerebro o la columna vertebral;
 - en pulmones.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Sangrado en el abdomen o el espacio detrás de la cavidad abdominal.
- Erupción cutánea que puede formar ampollas y parecerse a pequeñas dianas (puntos oscuros en el centro rodeados de un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor) (*eritema multiforme*).

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR UNIXIS®?

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 25°C.

PRESENTACIONES

UNIXIS® 2,5 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

UNIXIS® 5 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.

IVAX ARGENTINA S.A.- Juan José Castelli N° 6701, Villa Adelina. Buenos Aires.

Dirección legal: Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:



[Logo]

COLOMBO
Rosana
Beatriz

Digitally signed by COLOMBO
Rosana Beatriz
DN: serialNumber=CUIL
27184764712, c=AR,
cn=COLOMBO Rosana Beatriz
Date: 2023.10.10 09:26:42
-03'00'



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



UNIXIS
APIXABAN 2,5mg y 5mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de UNIXIS 2,5mg contiene:

Apixabán 2,5mg.

Excipientes:

Lactosa anhidra	50,250 mg
Celulosa microcristalina	41,200 mg
Croscarmelosa sodica	4,000 mg
Laurilsulfato de sodio	0,800 mg
Estearato de magnesio	1,250 mg
Cubierta	
Opadry II 33G220023 YELLOW	
Hipromelosa	1,60 mg
Dióxido de Titanio	0,97 mg
Lactosa Monohidrato	0,84 mg
Macrogol	0,32 mg
Triacetina	0,24 mg
Óxido de Hierro rojo	0,0292 mg
Óxido de Hierro amarillo	0,0008 mg

Cada comprimido recubierto de UNIXIS 5mg contiene:

Apixabán 5mg.

Excipientes:

Lactosa anhidra	100,500 mg
Celulosa microcristalina	82,400 mg
Croscarmelosa sodica	8,000 mg
Laurilsulfato de sodio	1,600 mg
Estearato de magnesio	2,500 mg
Cubierta	
Opadry II 33G14923 PINK	
Hipromelosa	3,20 mg
Dióxido de Titanio	1,9072 mg
Lactosa Monohidrato	1,76 mg
Macrogol	0,64 mg
Triacetina	0,48 mg
Óxido de Hierro rojo	0,0128 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 ó insuficiencia cardiaca sintomática (Mayor o igual Clase 2 escala NYHA).
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

Los efectos farmacodinámicos de apixabán reflejan el mecanismo de acción (inhibición del Factor Xa). Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixabán prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR 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 de apixabán. En el ensayo de generación de trombina, apixabán reduce el potencial

de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.

Apixabán 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 los estudios clínicos solo hay datos disponibles para el ensayo cromogénico de Rotachrom® Heparin. La actividad anti-Factor Xa presenta una estrecha relación directa y lineal con la concentración plasmática de apixabán, alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que 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 de apixabán.

La Tabla 3 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.

Tabla 1: 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 a 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.

Eficacia clínica y seguridad

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

El programa clínico de apixabán se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad en la prevención de los eventos del tromboembolismo venoso (TEV) en un amplio rango de pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Un total de 8.464 pacientes fueron aleatorizados en dos ensayos multinacionales, doble ciego y pivotaes que compararon 2,5 mg de apixabán administrado dos veces al día por vía oral (4.236 pacientes) con 40 mg de enoxaparina una vez al día (4.228 pacientes). En este total se incluyeron 1.262 pacientes (618 en el grupo de apixabán) mayores de 75 años, 1.004 pacientes (499 en el grupo de apixabán) de peso corporal bajo (≤ 60 kg), 1.495 pacientes (743 en el grupo de apixabán) con el IMC ≥ 33 kg/m², y 415 pacientes (203 en el grupo de apixabán) con insuficiencia renal moderada.

El estudio ADVANCE-3 incluyó a 5.407 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera y el estudio ADVANCE-2 incluyó a 3.057 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla. Los sujetos recibieron bien 2,5 mg de apixabán dos veces al día por vía oral (po bid) o bien 40 mg de enoxaparina administrada una vez al día por vía subcutánea (sc od). La dosis inicial de apixabán se administró entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica mientras que la administración de enoxaparina se inició de 9 a 15 horas antes de la intervención. Tanto apixabán como enoxaparina fueron administrados durante un periodo de 32 a 38 días en el estudio ADVANCE-3 y durante un periodo de 10 a 14 días en el estudio ADVANCE-2.

Basándose en el historial médico de los pacientes en la población estudiada del ADVANCE-3 y del ADVANCE-2 (8.464 pacientes), el 46% tenía hipertensión, el 10% tenía hiperlipidemia, el 9% tenía diabetes y el 8% tenía enfermedad arterial coronaria.

Apixabán demostró una disminución estadísticamente significativa en la variable primaria, compuesta por eventos de TEV totales/ muertes por cualquier causa, y en la variable TEV Mayor, compuesta por TVP proximal, EP no fatal y muerte relacionada con TEV, comparado con enoxaparina tanto en la cirugía electiva de reemplazo de cadera como en la cirugía electiva de reemplazo de rodilla (ver Tabla 2).

Tabla 2: Resultados de eficacia de los ensayos pivotaes de fase III

Estudio	ADVANCE-3 (cadera)			ADVANCE-2 (rodilla)		
	Apixabán 2,5 mg po dos veces al día 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 35 ± 3 d	valor-p	Apixabán 2,5 mg po dos veces al día 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 12 ± 2 d	valor-p
Número de eventos de TEV totales/ muertes por cualquier causa						
Número de acontecimientos/ sujeos Índice de acontecimientos	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	<0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Riesgo relativo 95% IC	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
TEV Mayor						
Número de acontecimientos/ sujeos Índice de acontecimientos	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	0,0107	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	0,0373
Riesgo relativo 95% IC	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Las variables de seguridad de sangrado mayor, compuesta por sangrado mayor y NMCR, y de todos los sangrados, mostraron tasas similares para los pacientes tratados con 2,5 mg de apixabán en comparación con pacientes tratados con 40 mg de enoxaparina (ver Tabla 3). Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado en el sitio quirúrgico.

Tabla 3: Resultados de sangrado de los ensayos pivotaes de fase III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixabán 2,5 mg po dos veces al día 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 35 ± 3 d	Apixabán 2,5 mg po dos veces al día 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 12 ± 2 d
Total tratados	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Periodo de tratamiento ¹				
Mayor	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatal	0	0	0	0
Mayor + NMCR	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Todos	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Periodo de tratamiento post-cirugía ²				

Mayor	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatal	0	0	0	0
Mayor + NMCR	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Todos	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado en el sitio quirúrgico

1 Incluye los acontecimientos que ocurrieron después de la primera dosis de enoxaparina (antes de la cirugía)

2 Incluye los acontecimientos que ocurrieron después de la primera dosis de apixabán (después de la cirugía)

La incidencia global de reacciones adversas de sangrado, anemia y anormalidades de transaminasas (por ejemplo: niveles de GPT) fue numéricamente más baja en pacientes tratados con apixabán que en pacientes tratados con enoxaparina, en los ensayos fase II y fase III de cirugía electiva de reemplazo de cadera y rodilla.

En el estudio de cirugía de reemplazo de rodilla durante el periodo de tratamiento previsto, se diagnosticaron 4 casos de embolismo pulmonar (EP) en el grupo de apixabán frente a ningún caso en el grupo de enoxaparina. No se ha encontrado explicación para este mayor número de EP.

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

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

- ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos
- edad \geq 75 años
- hipertensión
- diabetes mellitus
- insuficiencia cardiaca sintomática \geq Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA)

Estudio ARISTOTLE

En el estudio ARISTOTLE se aleatorizaron un total de 18.201 pacientes a un tratamiento doble-ciego con 5 mg de apixabán dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados [4,7%], o warfarina (objetivo de INR 2,0-3,0), los pacientes recibieron el principio activo de estudio durante una media de 20 meses. La edad media fue de 69,1 años, el índice CHADS2 medio fue 2,1 y el 18,9% de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio.

En el estudio, apixabán consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable primaria de prevención del ictus (hemorrágico o isquémico) y de la embolia sistémica (ver Tabla 4) en comparación con warfarina.

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

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

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

Apixabán demostró una reducción del ictus y embolia sistémica en comparación con warfarina a lo largo de los diferentes niveles de TTR; en el cuartil superior de TTR con respecto al centro, el cociente de riesgos de apixabán frente a warfarina fue 0,73 (95% IC; 0,38; 1,40).

Las variables secundarias principales de sangrado mayor y muerte por cualquier causa se ensayaron en una estrategia jerárquica pre-especificada para controlar el error tipo 1 global en el ensayo. También se consiguió una superioridad estadísticamente significativa en las variables secundarias principales, tanto de sangrado mayor como de muerte por cualquier causa (ver Tabla 5). Cuanto mejor es el control en la monitorización del INR, disminuyen los beneficios observados para apixabán en comparación con warfarina en lo relativo a muerte por cualquier causa.

Tabla 5: Variables secundarias en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE

	Apixabán N = 9.088 n (%/año)	Warfarina N = 9.052 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	de valor-p
Sangrado				
Mayor*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Fatal	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraneal	52 (0,33)	122 (0,80)		
Mayor + NMCR	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Todos	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Otras variables				
Muertes por cualquier causa	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarto de miocardio	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH).

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

Los resultados de eficacia para los subgrupos pre-especificados, incluyendo el índice CHADS2, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ictus o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados de eficacia primaria para la población global estudiada en el ensayo.

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

Los resultados de sangrado mayor para los grupos pre-especificados, incluyendo el índice CHADS2, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ictus o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados para la población global estudiada en el ensayo.

Estudio AVERROES

En el estudio AVERROES un total de 5.598 pacientes considerados por los investigadores como intolerantes a los antagonistas de vitamina K (AVK), fueron aleatorizados al tratamiento con 5 mg de apixabán dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados [6,4%] o a AAS. El AAS fue administrado en una dosis diaria de 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%), o 324 mg (6,6%) a criterio del investigador. Los pacientes recibieron el principio activo de estudio durante una media de 14 meses. La edad media fue de 69,9 años, el índice CHADS2

medio fue 2,0 y el 13,6% de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio.

En el estudio AVERROES las razones más comunes de intolerancia a la terapia con AVK incluían incapacidad/imposibilidad para conseguir valores INR dentro del intervalo requerido (42,6%), pacientes que rechazaron el tratamiento con AVK (37,4%), índice CHADS2 = 1 junto a la recomendación del médico para no usar AVK (21,3%), pacientes en los que no se podía asegurar la adherencia a las instrucciones del tratamiento con medicamentos AVK (15,0%), y dificultad real o potencial para contactar al paciente en caso de un cambio urgente de la dosis (11,7%).

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

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

En el estudio, apixabán consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable de eficacia primaria de prevención de ictus (hemorrágico, isquémico o no especificado) y de la embolia sistémica (ver Tabla 6) en comparación con AAS.

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

	Apixabán N = 2.807 n (%/año)	AAS N = 2.791 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor-p
Ictus o embolia sistémica*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Ictus				
Isquémico o no especificado	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorrágico	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Embolia sistémica	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Ictus, embolia sistémica, IM, o muerte vascular*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarto de miocardio	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Muerte vascular	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Muerte por cualquier causa†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Evaluados siguiendo una estrategia de ensayo secuencial para controlar el error tipo 1 global en el ensayo.

† Variable secundaria

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

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

	Apixabán N = 2.798 n (%/año)	AAS N = 2.780 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor-p
Mayor*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatal, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraneal, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Mayor + NMCR†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Todos	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH).

† Sangrado no-mayor clínicamente relevante.

Pacientes con FANV y SCA y/o sometidos a una ICP

AUGUSTUS, un ensayo abierto, aleatorizado, controlado, de diseño factorial 2 por 2, incluyó

4.614 pacientes con FANV que tenían SCA (43%) y/o se sometieron a una ICP (56%). Todos los pacientes recibieron terapia de base con un inhibidor de P2Y12 (clopidogrel: 90,3%) prescrito según el tratamiento de referencia local.

Los pacientes fueron aleatorizados hasta 14 días después del SCA y/o ICP a apixabán 5 mg dos veces al día (2,5 mg dos veces al día si se cumplieron dos o más de los criterios de reducción de dosis; el 4,2% recibió una dosis más baja) o antagonistas de la vitamina K o bien AAS (81 mg una vez al día) o placebo. La edad media fue de 69,9 años, el 94% de los pacientes aleatorizados tenían una puntuación CHA2DS2-VASc > 2 y el 47% tenían una puntuación HAS-BLED > 3. Para los pacientes aleatorizados a antagonistas de la vitamina K, la proporción de tiempo en el rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue del 56%, con un 32% de tiempo por debajo del TTR y un 12% por encima del TTR.

El objetivo principal del estudio AUGUSTUS fue evaluar la seguridad, con una variable primaria de sangrado mayor según clasificación ISTH o sangrado NMCR. En la comparación apixabán versus antagonistas de la vitamina K, la variable primaria de seguridad del sangrado ISTH mayor o sangrado NMCR en el mes 6 se produjo en 241 (10,5%) y 332 (14,7%) pacientes en el grupo de apixabán y en el grupo de antagonistas de la vitamina K respectivamente (HR=0,69, IC del 95%: 0,58; 0,82; de los 2 lados $p < 0,0001$ para no inferioridad y $p < 0,0001$ para superioridad). Para los antagonistas de la vitamina K, los análisis adicionales utilizando subgrupos por TTR mostraron que la tasa más alta de sangrado se asoció con el cuartil más bajo del TTR. La tasa de sangrado fue similar entre apixabán y el cuartil más alto del TTR.

En la comparación AAS versus placebo, la variable primaria de seguridad del sangrado ISTH mayor o sangrado NMCR en el mes 6 se produjo en 367 (16,1%) y 204 (9,0%) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo respectivamente (HR=1,88, IC 95%: 1,58; 2,23; p de dos lados $< 0,0001$).

Específicamente, en los pacientes tratados con apixabán, se produjo sangrado mayor o sangrado NMCR en 157 (13,7%) y 84 (7,4%) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo respectivamente.

En pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K, se produjo sangrado mayor o sangrado NMCR en 208 (18,5%) y 122 (10,8%) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo respectivamente.

Se evaluaron otros efectos del tratamiento como un objetivo secundario del estudio, con variables compuestas.

En la comparación de apixabán versus antagonistas de la vitamina K, la variable compuesta de muerte o rehospitalización se produjo en 541 (23,5%) y 632 (27,4%) pacientes en el grupo de apixabán y en el grupo de antagonistas de la vitamina K, respectivamente. La variable compuesta de muerte o evento isquémico (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis del stent o revascularización urgente) se produjo en 170 (7,4%) y 182 (7,9%) pacientes en el grupo apixabán y en el grupo de antagonistas de la vitamina K, respectivamente.

En la comparación AAS versus placebo, la variable compuesta de muerte o rehospitalización se produjo en 604 (26,2%) y 569 (24,7%) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo, respectivamente. La variable compuesta de muerte o evento isquémico (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis del stent o revascularización urgente) se produjo en 163 (7,1%) y 189 (8,2%) pacientes en el grupo AAS y en el grupo placebo, respectivamente.

Pacientes sometidos a cardioversión

El estudio EMANATE, abierto, multicéntrico, aleatorizó a 1500 pacientes sin tratamiento anticoagulante previo o en tratamiento de menos de 48 horas, con FANV programada para

cardioversión. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a apixabán o a heparina y/o AVK, para la prevención de acontecimientos cardiovasculares. Se realizó cardioversión eléctrica o farmacológica después de 5 dosis de apixabán 5 mg dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados) o al menos dos horas después de una dosis de carga de 10 mg (o una dosis de carga de 5 mg en los pacientes seleccionados) si se requería cardioversión temprana. En el grupo de apixabán, 342 pacientes recibieron una dosis de carga (331 pacientes recibieron la dosis de 10 mg y 11 pacientes recibieron la dosis de 5 mg).

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

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

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

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP
El programa clínico (AMPLIFY: apixabán frente a enoxaparina/warfarina, AMPLIFY-EXT: apixabán frente a placebo) se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixabán para el tratamiento de la TVP y/o EP (AMPLIFY), y la terapia extendida para la prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la TVP y/o EP (AMPLIFY-EXT).

Ambos estudios fueron ensayos aleatorizados, de grupos paralelos, doble-ciego, multinacionales en pacientes con TVP proximal sintomática o EP sintomática. Las variables clave de seguridad y eficacia fueron evaluadas por un comité ciego independiente.

Estudio AMPLIFY

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

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

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

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

Tabla 8: Resultados de eficacia del estudio AMPLIFY

	Apixabán N=2.609 n (%)	Enoxaparina/ Warfarina N=2.635 n (%)	Riesgo relativo (95% IC)
TEV o Muerte relacionada con TEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*

TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Muerte relacionada con TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV o muerte por cualquier causa	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
TEV o muerte de origen cardiovascular	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
TEV, muerte relacionada con TEV, o sangrado mayor	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

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

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

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

Tabla 9: Resultados de sangrado en el estudio AMPLIFY

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

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

Estudio AMPLIFY-EXT

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

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

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

Tabla 10: Resultados de eficacia del estudio AMPLIFY-EXT

	Apixabán	Apixabán	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)	
	2,5 mg (N=840) n (%)	5,0 mg (N=813) n (%)	(N=829)	Apix 2,5 mg frente a placebo	Apix 5,0 mg frente a placebo

TEV recurrente o muerte por cualquier causa	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [¥]	0,19 (0,11; 0,33) [¥]
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Muerte por cualquier causa	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
TEV recurrente o muerte relacionada con TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
TEV recurrente o muerte de origen CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
TVP no fatal†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
EP no fatal†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Muerte relacionada con TEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ valor-p <0,0001.

* Para pacientes con más de un evento contribuyendo a la variable compuesta, solo fue notificado el primer evento (ej, si un sujeto experimenta tanto una TVP y después un EP, solo se notificó la TVP).

† Los sujetos individuales podían experimentar más de un evento y se representados en ambas clasificaciones.

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

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

Tabla 11: Resultados de sangrado en el estudio AMPLIFY-EXT

	Apixabán 2,5 mg	Apixabán 5,0 mg	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)	
	(N=840)	(N=811)	(N=826)	Apix 2,5 mg frente a placebo	Apix 5,0 mg frente a placebo
	n (%)				
Mayor	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Mayor + NMCR	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Menor	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Todos	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de



ensayos con Apixabán en uno o más subgrupos de la población pediátrica en embolismo venoso y arterial y trombosis.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Apixabán muestra una farmacocinética lineal con incrementos proporcionales a la dosis cuando se administra a dosis orales de hasta 10 mg. Con dosis de ≥ 25 mg, apixabán presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida. Los parámetros de exposición de apixabán 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.

Después de la administración oral de 10 mg de apixabán 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 apixabán como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la C_{max} y el AUC fueron el 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.

Después de la administración de un comprimido triturado de 5 mg de apixabán disuelto en 60 ml de 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 de apixabán.

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 de apixabán.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 87%. El volumen de distribución (V_{ss}) es de aproximadamente 21 litros.

Biotransformación y eliminación

Apixabán tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis de apixabán administrada en humanos se recuperó aproximadamente el 25% como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. La excreción renal de apixabán 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.

Apixabán 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. Apixabán es metabolizado principalmente por el CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. 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. 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 Cmax.

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 de apixabán.

En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de 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 de apixabán inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixabán, 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 e INR fueron comparables entre los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos.

Sexo

La exposición a 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 de apixabán entre individuos Blancos/Caucásicos, Asiáticos y Negros/Afroamericanos. Los hallazgos de un análisis farmacocinético de población en pacientes que recibieron apixabán fueron generalmente coherentes con los resultados de los ensayos de Fase I.

Peso corporal

Comparado con la exposición a apixabán 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 de apixabán y diversas variables PD (actividad anti-Factor Xa, INR, tiempo de protrombina, TTPa) después 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 de 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

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

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

Reducción de dosis

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

El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

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

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

La dosis recomendada de 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 apixabán 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la Tabla 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 5mg 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 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 de antagonistas de la vitamina K (AVK) a apixabán, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con apixabán cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea < 2.

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

Cuando cambie el tratamiento con apixabán a tratamiento con AVK, se debe continuar con la administración de apixabán durante al menos 2 días después de empezar el tratamiento con AVK.

Después de 2 días de administración conjunta de apixabán con AVK, se debe medir el INR antes de la próxima dosis programada de apixabán. Se debe continuar con la administración conjunta de apixabán y AVK hasta que el INR sea ≥ 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 ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal grave (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, no 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 menor de apixabán, 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 apixabán no está recomendado.

Insuficiencia hepática

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 x LSN o bilirrubina total \geq 1,5 x LSN. Por tanto, apixabán debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con Apixabán, se debe medir 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 computerizada (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 (ver las secciones anteriores Reducción de dosis e Insuficiencia Renal). 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 de UNIXIS en niños y adolescentes menores de 18 años.

No hay datos disponibles.

Forma de administración

Uso oral

Apixabán debe ingerirse con agua, con o sin alimentos.

Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de Apixabán se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5% en agua (G5A), o jugo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral.

Como alternativa, los comprimidos de UNIXIS se pueden triturar y disolver en 60 ml de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes descritos en la sección fórmula.
- 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 neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; reciente hemorragia intracraneal; 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, dabigatran, 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 Y 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 a apixabán permita ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

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

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 cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotoninanoradrenalina (IRSN) o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico.

Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante de apixabán con otros inhibidores de la agregación plaquetaria (Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que requieran mono o doble terapia con fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios frente a los potenciales riesgos antes de coadministrar este tratamiento con 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 de apixabán, de un 1,8% al año a un 3,4% al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año. En este estudio clínico, hubo un uso limitado (2,1%) de doble terapia con fármacos antiplaquetario.

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 de apixabán en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, con o sin fibrilación auricular. Por tanto, no se recomienda el uso de apixabán en este grupo de pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolípido

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) incluyendo 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-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía y procedimientos invasivos

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.

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 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 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 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 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 tromboprofilaxis.

No hay experiencia clínica sobre el uso de 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 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

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 de 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 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.

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, 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 ≥ 80 años o peso corporal ≤ 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 apixabán no está recomendado.

Pacientes de edad avanzada

Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias.

También, la administración conjunta de apixabán 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 bajo peso corporal (≤ 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

No se recomienda el uso de apixabán 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 apixabán o aumentarla aun más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixabán (por ejemplo insuficiencia renal grave).

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

La administración concomitante de apixabán 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 ~50% en la exposición a 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, 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 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 [p. ej. tiempo de protrombina (TP), INR, 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.

Información acerca de los excipientes

UNIXIS 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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de 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 de apixabán y aumentó 1,6 veces la C_{max} media de apixabán.

No se recomienda el uso de apixabán en los 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).

Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la Pgp (por ejemplo amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina, verapamilo) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixabán. No es



necesario ningún ajuste de dosis de apixabán en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la P-gp. Por ejemplo, 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. 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 de apixabán, respectivamente. 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 de apixabán, respectivamente.

Inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de 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 de apixabán 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 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, 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 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 P-gp, 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.

Después 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 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, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixabán solo.

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. 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 apixabán.

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró 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 de 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 de apixabán.

Efecto de apixabán sobre otros medicamentos

Los ensayos in vitro de 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.

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

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

Digoxina

La administración concomitante de 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 digoxina. Por lo tanto, 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 a 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 apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixabán se excreta en la leche. No se puede excluir un riesgo en 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

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de 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.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla que se encuentra a continuación, 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.

Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (VTEp)	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTET)

		más factores de riesgo (FANV)	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
Angioedema	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Hemorragia cerebral [†]	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>			
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
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
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Frecuencia no conocida	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
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
<i>Trastornos hepato biliares</i>			
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Gamma glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Eritema multiforme	Frecuencia no conocida	Muy raras	Frecuencia no conocida

Vasculitis cutánea	Frecuencia conocida no	Frecuencia conocida no	Frecuencia conocida no
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Sangrado en el sitio quirúrgico	Frecuencia conocida no	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias			
Sangre oculta en heces positiva	Frecuencia conocida no	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			
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 conocida no	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 ejemplo, ictus hemorrágico o hemorragia del putamen, hemorragia cerebelar, o hemorragias intraventriculares o subdurales).

El uso de 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 (Ver *Propiedades farmacodinámicas y Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234.

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 ejemplo, 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 C_{max}. La semivida de eliminación de 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 de 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 (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). 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 de 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.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 25°C.

PRESENTACIONES

UNIXIS 2,5 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

UNIXIS 5 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

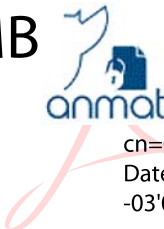
MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:



[Logo]

COLOMB
Rosana
Beatriz



Digitally signed by
COLOMBO Rosana Beatriz
CUII=20047031932
4764712, c=AR,
cn=COLOMBO Rosana Beatriz
Date: 2023.10.10 09:27:15
-03'00'



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

APIXEVA
APIXABAN 5 mg

IVAX ARGENTINA S.A.

Lote N°:
Vencimiento:

[Logo]



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

UNIXIS
APIXABAN 2,5 mg

IVAX ARGENTINA S.A.

Lote N°:
Vencimiento:

[Logo]



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

UNIXIS
APIXABAN 5 mg

IVAX ARGENTINA S.A.

Lote N°:
Vencimiento:

[Logo]

COLOMBO
Rosana
Beatriz



Digitally signed by COLOMBO
Rosana Beatriz
serialNumber=10
:LIMERES Manuel
:Rafael
:C=AR
:CUI.20047031932
:COLOMBO Rosana Beatriz
: 2023.09.28 09:33:20
-03'00'



APIXEVA®
APIXABAN 5mg
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

Contenido: 30 comprimidos recubiertos*

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de APIXEVA® 5 mg:

Apixabán 5mg.

Excipientes: Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sodica, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio. Como Opadry II 33G14923 PINK: Hipromelosa, dióxido de Titanio, lactosa monohidrato, macrogol, triacetina, óxido de Hierro rojo.

Posología: Ver prospecto interno

Lote N°:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111- Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

*Este modelo de rótulo secundario también aplica a las presentaciones x 60 comprimidos recubiertos.

[Logo]



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

22 de noviembre de 2023

DISPOSICIÓN N° 9736

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

CERTIFICADO N° 60002

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000491-22-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

APIXABAN 2,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

675668

APIXABAN 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

675671



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Buenos Aires, 22 DE NOVIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 9736

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 60002

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: IVAX ARGENTINA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6023

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: UNIXIS

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
(C1087AA1), CABA

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

porcentual

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

APIXABAN 2,5 mg

Excipiente (s)

LACTOSA ANHIDRA CD 50,25 mg NÚCLEO 1
 LAURILSULFATO DE SODIO 0,8 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 41,2 mg NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 4 mg NÚCLEO 1
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,0292 mg CUBIERTA 1
 HIPROMELOSA 1,6 mg CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,0008 mg CUBIERTA 1
 TRIACETINA 0,24 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 0,97 mg CUBIERTA 1
 LACTOSA MONOHIDRATO 0,84 mg CUBIERTA 1
 MACROGOL 0,32 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER PVC/PE/PVDC/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 5 UNIDADES

BLISTER CONTENIENDO 10 UNIDADES

BLISTER CONTENIENDO 15 UNIDADES

BLÍSTER CONTENIENDO 20 UNIDADES

BLISTER CONTENIENDO 30 UNIDADES

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 5 UNIDADES CADA UNO Ó ESTUCHE CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10

UNIDADES CADA UNO Ó ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER DE 30 UNIDADES Ó ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 15 UNIDADES CADA UNO Ó ESTUCHE CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 20 UNIDADES CADA UNO Ó ESTUCHE CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS CADA UNO Ó ESTUCHE CONTENIENDO

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

12 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS CADA UNO Ó ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS CADA UNO.

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25 °C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF02

Acción terapéutica: 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 ó insuficiencia cardíaca sintomática (Mayor o igual Clase 2 escala NYHA). - Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: UNIXIS

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)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

LACTOSA ANHIDRA CD 100,5 mg NÚCLEO 1
LAURILSULFATO DE SODIO 1,6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 8 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 82,4 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 3,2 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,0128 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 1,76 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 0,64 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,9072 mg CUBIERTA 1
TRIA CETINA 0,48 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER PVC/PE/PVDC/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 5 UNIDADES

BLISTER CONTENIENDO 10 UNIDADES

BLISTER CONTENIENDO 15 UNIDADES

BLÍSTER CONTENIENDO 20 UNIDADES

BLISTER CONTENIENDO 30 UNIDADES

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 5 UNIDADES CADA UNO Ó ESTUCHE CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 UNIDADES CADA UNO Ó ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER DE 30 UNIDADES Ó ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 15 UNIDADES CADA UNO Ó ESTUCHE CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 20 UNIDADES CADA UNO Ó ESTUCHE CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS CADA UNO Ó ESTUCHE CONTENIENDO 12 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS CADA UNO Ó ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS CADA UNO.

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A

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

TEMPERATURA NO MAYOR DE 25 °C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF02

Acción terapéutica: 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 ó insuficiencia cardiaca sintomática (Mayor o igual Clase 2 escala NYHA). - Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	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
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000491-22-1



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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