



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

Disposición

Número: DI-2023-9072-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Octubre de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000763-21-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000763-21-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TRIQUIM 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 TRIQUIM 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 APIXABAN TRIQUIM 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 TRIQUIM S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 03/10/2023 15:54:25, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 03/10/2023 15:54:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 10/11/2021 12:51:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 03/10/2023 15:54:25 .

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 TRIQUIM S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 03/10/2023 15:54:25 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 03/10/2023 15:54:25 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. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000763-21-9

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.10.27 16:07:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

**APIXABAN TRIQUIM
APIXABAN 2,5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de **APIXABAN TRIQUIM 2,5 MG** contiene:

APIXABAN 2,50 mg; Lactosa Monohidrato CD 49,25 mg; Celulosa microcristalina PH200 40,00 mg; Croscarmelosa sódica 5,00 mg; Lauril Sulfato de Sodio 2,00 mg; Estearato de magnesio 1,25 mg; Opadry II White HP(85F28751)* 3,95 mg; Laca aluminica Tartrazina 0,05 mg.

*Componentes de Opadry II White HP(85F28751): Alcohol polivinilico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco.

Lote: xxx

Vencimiento: xxx

Posología y administración: Ver prospecto adjunto.

Presentación: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos: 3 blísters con 10 comprimidos recubiertos cada uno.

Conservación: Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.
Certificado N°

Disp. Nro.

TRIQUIM S.A.

Jorge Stephenson 2973/75, Área de Promoción El Triángulo (Malvinas Argentinas),
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel. +54 3327 444009

Elaborado en: Galicia 2652/64/66, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos. Aires.,
CP: 1416, República Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Claudia Bavera - M.N. 13.711

Fecha de la última revisión:

**APIXABAN TRIQUIM
APIXABAN 2,5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de **APIXABAN TRIQUIM 2,5 MG** contiene:

APIXABAN 2,50 mg; Lactosa Monohidrato CD 49,25 mg; Celulosa microcristalina PH200 40,00 mg; Croscarmelosa sódica 5,00 mg; Lauril Sulfato de Sodio 2,00 mg; Estearato de magnesio 1,25 mg; Opadry II White HP(85F28751)* 3,95 mg; Laca aluminica Tartrazina 0,05 mg.

*Componentes de Opadry II White HP(85F28751): Alcohol polivinilico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco.

Lote: xxx

Vencimiento: xxx

Posología y administración: Ver prospecto adjunto.

Presentación: Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos: 6 blísters con 10 comprimidos recubiertos cada uno.

Conservación: Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°

Disp. Nro.

TRIQUIM S.A.

Jorge Stephenson 2973/75, Área de Promoción El Triángulo (Malvinas Argentinas),
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel. +54 3327 444009

Elaborado en: Galicia 2652/64/66, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos. Aires.,
CP: 1416, República Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Claudia Bavera - M.N. 13.711

Fecha de la última revisión:

**APIXABAN TRIQUIM
APIXABAN 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de **APIXABAN TRIQUIM 5 MG** contiene:

APIXABAN 5,00 mg; Lactosa Monohidrato CD 98,50 mg; Celulosa microcristalina PH200 80,00 mg; Croscarmelosa sódica 10,00 mg; Lauril Sulfato de Sodio 4,00 mg; Estearato de magnesio 2,50 mg; Opadry II White HP(85F28751)* 7,90 mg; Laca aluminica Tartrazina 0,10 mg.

*Componentes de Opadry II White HP(85F28751): Alcohol polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco.

Lote: xxx

Vencimiento: xxx

Posología y administración: Ver prospecto adjunto.

Presentación: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos: 3 blísters con 10 comprimidos recubiertos cada uno.

Conservación: Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.
Certificado N°

Disp. Nro.

TRIQUIM S.A.

Jorge Stephenson 2973/75, Área de Promoción El Triángulo (Malvinas Argentinas),
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel. +54 3327 444009

Elaborado en: Galicia 2652/64/66, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos. Aires.,
CP: 1416, República Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Claudia Bavera - M.N. 13.711

Fecha de la última revisión:

APIXABAN TRIQUIM

**APIXABAN 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de **APIXABAN TRIQUIM 5 MG** contiene:

APIXABAN 5,00 mg; Lactosa Monohidrato CD 98,50 mg; Celulosa microcristalina PH200 80,00 mg; Croscarmelosa sódica 10,00 mg; Lauril Sulfato de Sodio 4,00 mg; Estearato de magnesio 2,50 mg; Opadry II White HP(85F28751)* 7,90 mg; Laca alumínica Tartrazina 0,10 mg.

*Componentes de Opadry II White HP(85F28751): Alcohol polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco.

Lote: xxx

Vencimiento: xxx

Posología y administración: Ver prospecto adjunto.

Presentación: Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos: 6 blísters con 10 comprimidos recubiertos cada uno.

Conservación: Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.
Certificado N°

Disp. Nro.

TRIQUIM S.A.

Jorge Stephenson 2973/75, Área de Promoción El Triángulo (Malvinas Argentinas),
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel. +54 3327 444009

Elaborado en: Galicia 2652/64/66, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos. Aires.,
CP: 1416, República Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Claudia Bavera - M.N. 13.711

Fecha de la última revisión:

GARCIA
Karina
Silvina

Firmado digitalmente
por GARCIA Karina
Silvina
Fecha: 2023.10.03
15:30:18 -03'00'


BAVEMA
Claudia

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932
Firmado digitalmente
por BAVERA Claudia
Fecha: 2023.10.03
15:20:13 -03'00'

**APIXABAN TRIQUIM
APIXABAN 2,5 MG Y 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta bajo receta

Industria Argentina

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

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

Contenido del prospecto:

1. Qué es APIXABAN TRIQUIM y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar APIXABAN TRIQUIM
3. Cómo usar APIXABAN TRIQUIM
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de APIXABAN TRIQUIM
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es APIXABAN TRIQUIM y para qué se utiliza

APIXABAN TRIQUIM contiene el principio activo Apixaban, perteneciente al grupo de medicamentos denominado agentes antitrombóticos, inhibidores directos del Factor Xa. APIXABAN TRIQUIM se utiliza para:

- La prevención de eventos de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla.
- Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad mayor o igual 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (Mayor o igual a Clase 2 escala NYHA).
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos (ver Advertencias, Pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar APIXABAN TRIQUIM

No use APIXABAN TRIQUIM:

- Si presenta Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Sangrado activo de trascendencia clínica.
- Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica (ver Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas).
- Lesión o patología si se considera que supone riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente; hemorragia intracraneal reciente; sospecha o diagnóstico de

várices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

- Si se encuentra en tratamiento con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas (UFH), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver Dosificación) o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso o arterial central (ver Interacciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar APIXABAN TRIQUIM.

Tenga especial cuidado con APIXABAN TRIQUIM, e infórmele a su médico:

- Se debe estar muy atento a la aparición de cualquier signo de sangrado
- Si se encuentra en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como el ácido acetilsalicílico.
- Si presenta prótesis valvulares cardíacas
- Pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípido.
- Si presenta insuficiencia renal o hepática
- Si presenta un bajo peso corporal (menor o igual a 60 kg)

Si necesita una intervención quirúrgica:

- Es muy importante tomar APIXABAN TRIQUIM antes y después de la cirugía, exactamente a las horas en que su médico se lo indique.
- Si su operación requiere la colocación de un catéter o inyección en la columna vertebral (por ejemplo para anestesia epidural o espinal, o reducción del dolor):
 - Es muy importante tomar APIXABAN TRIQUIM, antes y después de la inyección o de la extracción del catéter, exactamente a las horas que su médico le haya indicado.
 - Informe a su médico inmediatamente si presenta adormecimiento o debilidad en las piernas o problemas en el intestino o en la vejiga al final de la anestesia, porque es necesaria una atención urgente.

No se recomienda APIXABAN TRIQUIM si presenta presión arterial inestable o se planea otro tratamiento o procedimiento quirúrgico para retirar el coágulo sanguíneo de los pulmones.

Informe a su médico si presenta alguna de estas situaciones antes de tomar APIXABAN TRIQUIM. Su médico decidirá si debe ser tratado con este medicamento y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Interrupción temporal:

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

Uso de APIXABAN TRIQUIM con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

- *Si está tomando:*
 - Otro medicamento para reducir la coagulación de la sangre (por ejemplo enoxaparina)
 - Agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo: clopidogrel), dipiridamol, dextrano y sulfinpirazona
 - Antiinflamatorios no esteroideos o medicamentos para aliviar el dolor, como el ácido acetilsalicílico (aspirina), naproxeno.
 - Medicamentos para las infecciones fúngicas como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol
 - Medicamentos antivirales para el HIV/SIDA, por ejemplo ritonavir.
 - Algún medicamento para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
 - Medicamentos para la presión arterial alta o problemas del corazón (por ejemplo: diltiazem)
 - Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), una planta medicinal para el tratamiento de la depresión
 - Rifampicina, un antibiótico.
 - Carbón activado

Si alguna de las circunstancias anteriores le aplica, informe a su médico antes de tomar APIXABAN TRIQUIM, porque el efecto de Apixaban podría verse aumentado o reducido. Si su médico considera que tiene un mayor riesgo de desarrollar una úlcera gástrica o intestinal, podría recomendarle utilizar además, un tratamiento preventivo.

Su médico decidirá si debe ser tratado con este medicamento y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Embarazo y lactancia

No tome APIXABAN TRIQUIM si está embarazada o si está en período de lactancia. Si hay alguna posibilidad de que quede embarazada, utilice un anticonceptivo fiable mientras toma APIXABAN TRIQUIM. Si queda embarazada mientras toma este medicamento, informe a su médico inmediatamente, quien decidirá cómo deberá tratarse.

Conducción y uso de máquinas

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

APIXABAN TRIQUIM contiene lactosa y tartrazina

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene tartrazina como colorante

3. Cómo usar APIXABAN TRIQUIM

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

La dosis recomendada de apixaban es de 2,5 mg por vía oral dos veces al día. La dosis inicial se debe tomar de 12 a 24 horas después de la cirugía.

- Pacientes sometidos a una cirugía de sustitución de cadera

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

- Pacientes sometidos a una cirugía de sustitución de rodilla:

La duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días.

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

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

Reducción de dosis

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

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

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

La dosis recomendada de apixaban para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Cuando esté indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día después de completar 6 meses de tratamiento con apixaban 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la Tabla que se muestra a continuación (ver Farmacología).

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

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

Dosis omitidas

Si omite u olvida tomar una dosis, debe tomar inmediatamente APIXABAN TRIQUIM y luego continuar su régimen anterior de dos veces al día.

Cambio de tratamiento

Su médico puede cambiar su tratamiento anticoagulante:

- *Cambio de APIXABAN TRIQUIM a medicamentos anticoagulantes:* deje de tomar APIXABAN TRIQUIM e inicie el tratamiento con el medicamento anticoagulante en el momento que le hubiera correspondido tomar el próximo comprimido.
- *Cambio de medicamentos anticoagulantes a APIXABAN TRIQUIM:* Deje de tomar el medicamento anticoagulante e inicie el tratamiento con APIXABAN TRIQUIM en el momento que tenga que tomar la siguiente dosis del medicamento anticoagulante. Continúe con normalidad.

Estos medicamentos no se deben tomar simultáneamente.

- *Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a APIXABAN:* Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a APIXABAN TRIQUIM, se debe discontinuar el tratamiento con warfarina, acenocumarol u otro tratamiento con AVK. Su médico le realizará análisis de sangre y le indicará cuando empezar a tomar APIXABAN TRIQUIM.
- *Cambio de tratamiento con APIXABAN TRIQUIM a antagonistas de la vitamina K (AVK), como warfarina, acenocumarol:* Cuando cambie el tratamiento con Apixaban a tratamiento con AVK, se debe continuar con la administración de APIXABAN TRIQUIM durante al menos dos días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración de APIXABAN con AVK, su médico le realizará análisis de sangre para indicarle cuándo dejar de tomar APIXABAN TRIQUIM.

Pacientes sometidos a Cardioversión

Si su latido cardíaco necesita ser recuperado mediante cardioversión, debe tomar APIXABAN TRIQUIM en el momento que su médico se lo indique, para prevenir coágulos de sangre en los vasos sanguíneos del cerebro o en otros vasos sanguíneos del cuerpo.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de APIXABAN en pacientes menores de 18 años de edad. No hay información disponible a la fecha.

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 (únicamente para 2,5 mg).

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

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones: para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban se debe usar con precaución; para la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg dos veces al día. En pacientes con clearance de creatinina menor a 15 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda el uso de Apixaban.

Insuficiencia hepática

APIXABAN está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Se debe usar APIXABAN con precaución en pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas o bilirrubina total mayor o igual a 1,5 x ULN.

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

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral. APIXABAN TRIQUIM se debe tragar con agua, con o sin alimentos. Si usted no puede tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de APIXABAN se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5% en agua, o jugo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral.

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

Si toma más APIXABAN TRIQUIM del que debe

No hay antídoto contra APIXABAN. Una sobredosis de apixaban puede aumentar el riesgo de sangrado. Si surgen complicaciones hemorrágicas, se debe suspender el tratamiento e investigar el origen del sangrado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

4. Posibles efectos adversos

Reacciones adversas

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

Tabla de reacciones adversas: Las reacciones adversas se presentan en la Tabla a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas (MedDRA) y su frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (mayor o igual a 1/10); frecuentes (mayor o igual a 1/100 y menor a 1/10); poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000 y menor a 1/100); raras (mayor o igual a 1/10000 y menor a 1/1000); muy raras (menor a 1/10000); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)	Prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVT)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Frecuentes	-	-
Trombocitopenia	Poco frecuentes	-	-
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad y anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	-
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia cerebral	-	Poco frecuentes	Raras
Trastornos oculares			
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	-	-
Hemorragia intraabdominal	-	Poco frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	-	Raras	Raras
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	Frecuentes	-	-
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal	-	Poco frecuentes	-
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	-	Raras	-
Trastornos hepatobiliares			
Aumento de las transaminasas, aspartato aminotransferasa elevada, gamma-glutamil transferasa elevada, prueba de función hepática anormal, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica)	Poco frecuentes	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	-	Poco frecuentes	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Hemorragia muscular	Raras	-	-
Trastornos renales y urinarios			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Sangrado en el sitio de aplicación de inyecciones	-	Poco frecuentes	-
Exploraciones complementarias			
Sangre oculta en heces positiva	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia postprocedimiento (incluyendo hematoma post-operatorio, hemorragia de heridas, hematoma del vaso en el sitio de la punción y hemorragia en el sitio del catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión (incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	-	-
Hemorragia traumática, hemorragia postoperatoria, hemorragia en el sitio de incisión	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes

* No hubo recurrencias de prurito generalizado en CV 185057 (prevención a largo plazo de TEV)

Comunicación de efectos adversos:

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

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de APIXABAN TRIQUIM

Consérvese a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice APIXABAN TRIQUIM después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y en los blísters. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga APIXABAN TRIQUIM comprimidos recubiertos y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6. Información adicional

A veces los medicamentos se prescriben para condiciones que no se mencionan en los prospectos con Información para el Paciente. No utilice APIXABAN TRIQUIM

Comprimidos recubiertos para una condición para la cual no se lo haya prescripto.

Este prospecto sintetiza la información más importante sobre APIXABAN TRIQUIM

Comprimidos recubiertos. Si Ud. desea obtener más información hable con su médico.

Ud. también le puede preguntar a su médico o farmacéutico por información sobre

APIXABAN TRIQUIM que está destinada a los profesionales.

¿Cuáles son los ingredientes que componen APIXABAN TRIQUIM Comprimidos recubiertos?

Principio activo: Apixaban

Excipientes: Lactosa Monohidrato CD, Celulosa Microcristalina PH-200, Croscarmelosa Sódica, Lauril Sulfato de Sodio, Estearato de Magnesio, Opadry II HP 85F28751 y Laca aluminica Tartrazina.

Presentaciones:

APIXABAN TRIQUIM 2,5 mg y 5 mg:

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos: 3 blísters con 10 comprimidos recubiertos cada uno.

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos: 6 blísters con 10 comprimidos recubiertos cada uno.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°

Disp. Nro.

TRIQUIM S.A.

Jorge Stephenson 2973/75, Área de Promoción El Triángulo (Malvinas Argentinas),
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel. +54 3327 444009

Elaborado en: Galicia 2652/64/66, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos. Aires., CP: 1416, República Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Claudia Bavera - M.N. 13.711

Fecha de la última revisión:

GARCIA
Karina Silvana

Firmado digitalmente por
GARCIA Karina Silvana
Fecha: 2023.10.03
15:31:05 -03'00'

**BAVANMAT**
Claudia
LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932
mado
Firmado digitalmente por
BAVERA Claudia
Fecha: 2023.10.03
15:17:18 -03'00'

**APIXABAN TRIQUIM
APIXABAN 2,5 MG y 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de **APIXABAN TRIQUIM 2,5 MG** contiene:

APIXABAN 2,50 mg; Lactosa Monohidrato CD 49,25 mg; Celulosa microcristalina PH200 40,00 mg; Croscarmelosa sódica 5,00 mg; Lauril Sulfato de Sodio 2,00 mg; Estearato de magnesio 1,25 mg; Opadry II White HP(85F28751)* 3,95 mg; Laca aluminica Tartrazina 0,05 mg.

*Componentes de Opadry II White HP(85F28751): Alcohol polivinilico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco.

Cada comprimido recubierto de **APIXABAN TRIQUIM 5 MG** contiene:

APIXABAN 5,00 mg; Lactosa Monohidrato CD 98,50 mg; Celulosa microcristalina PH200 80,00 mg; Croscarmelosa sódica 10,00 mg; Lauril Sulfato de Sodio 4,00 mg; Estearato de magnesio 2,50 mg; Opadry II White HP(85F28751)* 7,90 mg; Laca aluminica Tartrazina 0,10 mg.

*Componentes de Opadry II White HP(85F28751): Alcohol polivinilico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antitrombótico, inhibidor directo del Factor Xa.

Código ATC: B01AF02

INDICACIONES

- Prevención de eventos de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla.
- Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos, edad mayor o igual a 75 años, hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca sintomática (Mayor o igual a Clase 2 escala NYHA).
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos (*Ver advertencias y precauciones, Pacientes con EP hemodinámicamente inestables.*)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

Estudios preclínicos del apixaban en modelos animales han demostrado eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis arterial y venosa, en dosis que preservaban la hemostasia.

Propiedades farmacodinámicas

Los efectos farmacodinámicos del apixaban reflejan el mecanismo de acción (inhibición del FXa). Debido a la inhibición del FXa, el apixaban prolonga parámetros de las pruebas de coagulación tales como el tiempo de protrombina (PT), RIN y el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTTa). Los cambios que se observan en esas pruebas de coagulación con la dosis terapéutica prevista son pequeños y están sujetos a gran variabilidad. No se recomienda basar en ellos la evaluación de los efectos farmacodinámicos del apixaban.

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

El apixaban muestra también actividad anti-FXa, como se evidenció de la reducción de la actividad enzimática del Factor Xa en varios kits comerciales anti-FXa; sin embargo, los resultados difieren entre los kits.

Los datos de los estudios clínicos se encuentran solamente disponibles para el estudio cromogénico de heparina Rotachrom. La actividad anti-FXa guarda una estrecha relación directa, lineal con la concentración plasmática del apixaban, de modo que alcanza valores máximos cuando el apixaban alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas. La relación entre la concentración plasmática del apixaban y la actividad anti-FXa es aproximadamente lineal en un amplio intervalo de dosis de apixaban. La Tabla 1 a continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación. En pacientes que toman apixaban para la prevención del TEV después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, los resultados demuestran una fluctuación menor de 1,6 veces en la actividad anti-FXa de pico a valle. En pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman apixaban para la prevención del ACV y de la embolia sistémica, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,7 veces en la actividad antifactor Xa máxima a mínima. En pacientes que toman apixaban para el tratamiento de la TVP y de la EP o prevención de las recurrencias de la TVP y EP, los resultados demuestran una fluctuación menor de 2,2 veces entre los niveles máximos y mínimos.

Tabla 1: Exposición y Actividad anti-Factor Xa en estado estacionario

	Apix. C _{máx} (ng/ml)	Apix. C _{mín} (ng/ml)	Actividad Anti-Xa Máx de Apix. (IU/ml)	Actividad Anti-Xa Mín de Apix. (IU/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 ACV 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 apixaban no requiere vigilancia sistemática de la exposición, el estudio cuantitativo de anti-FXa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en que el conocimiento de la exposición al apixaban puede ayudar a fundamentar decisiones clínicas; p. ej., sobredosis y cirugía de urgencia.

Eficacia y seguridad clínica

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

El programa clínico del apixaban tuvo por objeto demostrar la eficacia y seguridad del apixaban para la prevención de TEV en una amplia variedad de pacientes adultos que se sometieron a sustitución electiva de cadera o rodilla. Se publicaron dos estudios, en los que se comparó el apixaban, 2,5 mg por vía oral dos veces al día con enoxaparina, 40 mg una vez al día. Incluidos en el total de 8.464 pacientes había 1.262 pacientes de 75 años de edad o mayores, 1.004 pacientes con bajo peso corporal (menor o igual a 60 kg), 1.495 pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 33 kg/m², y 415 pacientes con insuficiencia renal moderada.

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

El apixaban demostró una reducción estadísticamente significativa en el punto final primario compuesto de todas las TEV /todas las muertes de cualquier causa, y en el punto final primario compuesto de TEV mayor, trombosis venosa profunda (TVP) proximal, EP no mortal y muerte relacionada con TEV, en comparación con la enoxaparina, en la cirugía electiva de sustitución de cadera o de rodilla.

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

La incidencia general global de reacciones adversas de sangrado, anemia y anomalías de las transaminasas (p. ej., niveles de GPT) fue numéricamente inferior en los pacientes tratados con apixaban en comparación con los tratados con enoxaparina en los estudios de Fases II y III de cirugía electiva de sustitución de cadera y de rodilla. En el estudio de la cirugía de sustitución de rodilla durante el período de tratamiento, en el grupo tratado con apixaban se diagnosticaron 4 casos de embolia pulmonar (EP) mientras que en el grupo tratado con enoxaparina no se diagnosticó ninguno. No se puede brindar ninguna explicación sobre esta cantidad mayor de EP.

Pacientes sometidos a cardioversión

En un estudio se reclutó a pacientes sin tratamiento anticoagulante previo o en tratamiento de menos de 48 horas, con FANV programada para cardioversión. Los pacientes fueron aleatorizados a apixaban o heparina y/o AVK, para la prevención de acontecimientos cardiovasculares.

Se realizó cardioversión eléctrica o farmacológica después de 5 dosis de 5 mg dos veces al día de apixaban (o 2,5mg dos veces al día en los pacientes seleccionados; ver Posología y Modo de Administración) o al menos 2 horas después de una dosis de carga de 10 mg (o una dosis de carga de 5 mg en pacientes seleccionados; ver Posología y Modo de Administración) si se requería cardioversión. En el grupo de apixaban, 342 pacientes recibieron una dosis de carga.

No se produjeron infartos (0%) en el grupo de apixaban y se produjeron 6 (0,80%) infartos en el grupo de heparina y/o AVK. Se notificó muerte por cualquier causa en 2

pacientes (0,27%) en el grupo de apixaban y 1 paciente (0,13%) en el grupo de heparina y/o AVK. No se notificaron acontecimientos de embolia sistémica.

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

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

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

El programa clínico (apixaban frente a warfarina y apixaban frente a ácido acetilsalicílico) se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para la prevención del ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y uno o más factores adicionales de riesgo, tales como: ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos. Edad mayor o igual a 75 años. Hipertensión. Diabetes mellitus. Insuficiencia cardíaca sintomática mayor o igual a Clase 2 escala NYHA (New York Heart Association).

Estudio Apixaban frente a Warfarina: se aleatorizaron pacientes a un tratamiento con 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados [4,7%], ver Dosificación) o warfarina (objetivo de RIN 2,0-3,0). Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 20 meses. La edad media fue de 69,1 años, el score CHADS2 medio fue 2,1; y el 18,9% de los pacientes había sufrido previamente un ACV o ataque isquémico transitorio. En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en el punto final primario de prevención del ACV (hemorrágico o isquémico) y de la embolia sistémica en comparación con warfarina.

Para pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR) (RIN 2-3) fue de un 66%. El apixaban demostró una reducción del ACV y embolia sistémica en comparación con warfarina a lo largo de los diferentes niveles de TTR; en el cuartil superior de TTR con respecto al centro, el cociente de riesgo (HR hazard ratio) de apixaban frente a warfarina fue 0,73 (95% IC; 0,38; 1,40). Los puntos finales secundarios principales de sangrado mayor y muerte por cualquier causa se evaluaron en una estrategia jerárquica pre-especificada para controlar el error tipo 1 global en el estudio.

También se consiguió una superioridad estadísticamente significativa en los puntos finales secundarios tanto de sangrado mayor como de muerte por cualquier causa. Cuanto mejor es el control en el monitoreo del RIN, los beneficios observados para apixaban en comparación con warfarina en relación a muerte por cualquier causa disminuyen.

La tasa de discontinuación total debido a reacciones adversas fue del 1,8% para apixaban y 2,6% para warfarina. Los resultados de eficacia para los subgrupos pre-especificados, incluyendo el score CHADS2, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ACV o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados de eficacia primaria para la población global estudiada. La incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado gastrointestinal superior, inferior y rectal) fue 0,76%/año con apixaban y 0,86%/año con warfarina. Los resultados de sangrado mayor para los grupos pre-especificados, incluyendo el score CHADS2, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ACV o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados para la población global estudiada.

Estudio Apixaban frente a Ácido Acetilsalicílico: se estudiaron pacientes considerados por los investigadores como no candidatos a la terapia con los antagonistas de la vitamina K (AVK), y fueron aleatorizados al tratamiento con 5 mg de apixaban dos veces

al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados [6,4%], ver Dosificación) o con ácido acetilsalicílico (AAS). El AAS fue administrado en una dosis diaria de 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%), o 324 mg (6,6%) a criterio del investigador. Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 14 meses. La edad media fue de 69,9 años, el score CHADS2 medio fue 2,0 y el 13,6% de los pacientes había sufrido previamente un ACV o ataque isquémico transitorio.

En el estudio las razones más comunes por las que los pacientes se consideraron no adecuados a la terapia con AVK incluyeron incapacidad/imposibilidad para conseguir valores RIN dentro del intervalo requerido (42,6%), pacientes que rechazaron el tratamiento con AVK (37,4%), score de 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 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 fue interrumpido prematuramente basándose en una recomendación del Comité independiente de Monitoreo de Datos (Data Monitoring Committee) debido a la clara evidencia de reducción del ACV y embolia sistémica con un perfil de seguridad aceptable. En el estudio la tasa global de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 1,5% para apixaban y 1,3% para AAS.

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

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor entre apixaban y AAS.

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

El programa clínico apixaban frente a enoxaparina/warfarina, y apixaban frente a placebo se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para el tratamiento de la TVP y/o EP (apixaban frente a enoxaparina/warfarina), 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 (apixaban frente a placebo). Ambos estudios fueron ensayos aleatorizados en pacientes con TVP proximal sintomática o EP sintomática.

Las variables clave de seguridad y eficacia fueron evaluadas por un comité ciego independiente.

Estudio de apixaban frente a enoxaparina/warfarina: los pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento con apixaban 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de 5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral durante 6 meses, o enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea durante al menos 5 días (hasta conseguir un RIN mayor o igual a 2) y warfarina (objetivo de RIN 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 padecía eventos de TEV no provocados. Para los pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje del tiempo medio en el rango terapéutico (RIN 2,0-3,0) fue de 60,9. Apixaban mostró una reducción en el TEV sintomático recurrente o muerte relacionada con TEV en los distintos niveles de TTR; en el cuartil más alto de TTR respecto al control de los centros, el riesgo relativo de apixaban vs enoxaparina/warfarina fue de 0,79 (95% IC; 0,39; 1,61). En el estudio, apixaban demostró ser no-inferior a enoxaparina/warfarina en la variable primaria compuesta por TEV sintomático recurrente adjudicado (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte relacionada con TEV.

La eficacia de apixaban 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, apixaban 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 menor a 0,0001].

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

Estudio apixaban frente a placebo: los pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con 2,5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral, apixaban 5 mg dos veces al día por vía oral, o placebo durante 12 meses después de completar entre 6 y 12 meses de tratamiento anticoagulante inicial. De éstos, el 33,7% de pacientes participaron en el estudio de apixaban frente a enoxaparina/warfarina antes de incluirse en el estudio apixaban frente a placebo. La edad media fue de 56,7 años y el 91,7% de los pacientes aleatorizados padecía eventos de TEV no provocados.

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

La eficacia de apixaban para la prevención de las recurrencias de un TEV se mantuvo entre los subgrupos, incluyendo edad, sexo, IMC, y función renal. La variable de seguridad primaria fue el sangrado mayor durante el periodo de tratamiento. En el estudio, la incidencia de sangrado mayor para ambas dosis de apixaban no fue estadísticamente distinta de la del placebo. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor, sangrado NMCR, sangrado menor, y todos los tipos de sangrado entre los grupos de tratamiento con apixaban 2,5 mg dos veces al día y placebo (ver Tabla 11).

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

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta del apixaban es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg. El apixaban se absorbe rápidamente con concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) que aparecen de 3 a 4 horas después de la ingesta del comprimido. La ingesta con alimentos no afecta el ABC ni la $C_{m\acute{a}x}$ de apixaban en la dosis de 10 mg. El apixaban puede tomarse con o sin alimentos. El apixaban demuestra una farmacocinética lineal con aumentos proporcionales de dosis, en la exposición a dosis orales de hasta 10 mg. En dosis mayor o igual a 25 mg, el apixaban muestra una absorción limitada por la disolución con reducción de biodisponibilidad. Los parámetros de exposición al apixaban muestran variabilidad baja a moderada, que se expresa en una variabilidad intrasujeto y entre sujetos ~20% CV y ~30% CV, respectivamente. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, la exposición fue comparable a la exposición después de la administración oral de 2 comprimidos completos de 5 mg. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC 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 apixaban disuelto en 60 ml de glucosa al 5% en agua (G5A) y administrado a través de una sonda nasogástrica, la

exposición fue similar a la observada en otros ensayos clínicos con individuos sanos que recibieron una dosis oral única de un comprimido de 5 mg de apixaban. Teniendo en cuenta el predecible perfil farmacocinético de apixaban proporcional a la dosis, los resultados de biodisponibilidad obtenidos de los estudios realizados son aplicables a dosis menores de apixaban.

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

El apixaban se elimina por diversas vías. De la dosis de apixaban administrada a seres humanos, cerca de 25% se recuperó en la forma de metabolitos, en su mayor parte en las heces. La excreción renal del apixaban representa alrededor del 27% de la depuración total. Se observaron contribuciones adicionales de la excreción biliar e intestinal directa en estudios clínicos y no clínicos, respectivamente. El apixaban tiene una depuración total cercana a 3,3 l/h y una vida media de aproximadamente 12 horas. La O-desmetilación y la hidroxilación en la fracción 3-oxopiperidinilo son los sitios principales de biotransformación. El apixaban es metabolizado principalmente vía CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2J2. El apixaban intacto es el principal componente hallado en el plasma humano sin metabolitos circulantes activos presentes. El apixaban es un sustrato de las proteínas de transporte denominadas P-gp y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

Insuficiencia renal:

La concentración máxima del apixaban no se vio afectada en la disfunción renal. La exposición al apixaban aumentó en correlación con la disminución de la función renal, según se evaluó por la depuración medida de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 51-80 ml/min), moderada (clearance de creatinina de 30-50 ml/min) y grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas (ABC) de apixaban aumentaron 16%, 29% y 44%, respectivamente, en comparación con las personas con clearance de creatinina normal. La disfunción renal no tuvo efecto evidente en la relación entre la concentración plasmática del apixaban y la actividad anti-FXa. En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el ABC de apixaban se incrementó en un 36% en comparación con el observado en sujetos con función renal normal, cuando se administró una dosis única de 5 mg de apixaban inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixaban, disminuyó en un 14% el ABC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un clearance de apixaban de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban.

Insuficiencia hepática:

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

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad) mostraron concentraciones plasmáticas más altas que los más jóvenes, con valores medios del ABC que fueron aproximadamente 32% más altos y sin diferencia en $C_{m\acute{a}x}$.

Género:

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

Origen étnico y raza:

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

Peso corporal:

En comparación con la exposición al apixaban en sujetos con peso corporal de 65 a 85 kg, el peso corporal mayor a 120 kg se vio vinculado a una exposición aproximadamente 30% menor, y el peso corporal menor a 50 kg, a una exposición aproximadamente 30% mayor.

Relación entre farmacocinética y farmacodinamia:

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

La dosis recomendada de apixaban es de 2,5 mg por vía oral dos veces al día. La dosis inicial se debe tomar de 12 a 24 horas después de la cirugía. Los médicos pueden considerar los beneficios potenciales de la anticoagulación precoz para la profilaxis de la TEV así como también los riesgos del sangrado posquirúrgico al decidir el momento de la administración dentro de este lapso.

- Pacientes sometidos a una cirugía de sustitución de cadera

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

- Pacientes sometidos a una cirugía de sustitución de rodilla:

La duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días.

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

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

Reducción de dosis

La dosis recomendada de apixaban es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad mayor o igual a 80 años, peso corporal menor o igual a 60 kg, o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dl (133 micromoles/l). El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

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

La dosis recomendada de apixaban para el tratamiento de la TVP aguda y el tratamiento de la EP es de 10 mg dos veces al día por vía oral, durante los primeros 7 días, seguida de 5 mg dos veces al día por vía oral. De acuerdo con las guías médicas disponibles, la duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p.ej. cirugía reciente, traumatismo, inmovilización). La dosis recomendada de apixaban para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Cuando esté indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día después de completar 6 meses de tratamiento con apixaban 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la Tabla que se muestra a continuación (ver Farmacología).

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

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

Dosis omitidas

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

Cambio de tratamiento

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

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

Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a APIXABAN, discontinúe el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e inicie el tratamiento con APIXABAN cuando el Rango Internacional Normalizado (RIN) sea menor a 2.

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

Cuando cambie el tratamiento con APIXABAN a tratamiento con AVK, continúe con la administración de APIXABAN durante al menos dos días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración de APIXABAN con AVK, mida el RIN antes de la próxima dosis programada de APIXABAN. Continúe la coadministración de APIXABAN y AVK hasta que el RIN sea mayor o igual a 2,0.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada aplican las siguientes recomendaciones: Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla (únicamente para 2,5 mg). 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 (ver Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas). Para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica mayor o igual a 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad mayor o igual a 80 años o peso corporal menor o

igual a 60 kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis (ver Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas). En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver Advertencias y Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas): para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban se debe usar con precaución; para la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg dos veces al día. En pacientes con clearance de creatinina menor a 15 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda apixaban (ver Advertencias y Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

APIXABAN está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica (ver Contraindicaciones). No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Advertencias y Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas). Se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver Advertencias y Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas). Los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (alanino aminotransferasa [ALT]/aspartato transaminasa [AST] mayor a 2 x límite superior de lo normal [ULN]) o bilirrubina total mayor o igual a 1,5 x ULN fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe usar APIXABAN con precaución en esta población (ver Advertencias y Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas). Antes de iniciar el tratamiento con APIXABAN, se debe medir la función hepática.

Peso corporal

Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No es necesario ajustar la dosis (ver Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas y Advertencias). FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver Reducción de dosis).

Género

No es necesario ajustar la dosis (ver Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada

Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No es necesario ajustar la dosis (ver Advertencias y Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas). FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver Reducción de dosis).

Pacientes sometidos a Cardioversión

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

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

Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de Apixaban, debe administrarse una dosis de carga de 10 mg, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. El régimen de dosificación debe reducirse a una dosis de carga de

5 mg, seguida de dosis de 2,5 mg dos veces al día, si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis (ver Reducción de dosis e Insuficiencia Renal). La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión (ver *PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

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

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de APIXABAN en pacientes menores de 18 años de edad. No hay información disponible a la fecha.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para administración oral. APIXABAN se debe tragar con agua, con o sin alimentos. Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de APIXABAN se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5% en agua (G5A), o jugo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral (ver Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas). Como alternativa, los comprimidos de APIXABAN se pueden triturar y disolver en 60 ml de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica (ver Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas). Los comprimidos triturados de APIXABAN son estables en agua, G5A, jugo de manzana, y puré de manzana hasta 4 horas.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Sangrado activo de trascendencia clínica.
- Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica (ver *Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas*).
- Lesión o patología si se considera que supone riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente; hemorragia intracraneal reciente; sospecha o diagnóstico de várices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas (UFH), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver *Dosificación*) o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso o arterial central (ver *Interacciones*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de hemorragia:

Al igual que con otros anticoagulantes, se debe estar muy atento a la aparición de cualquier signo de sangrado en el paciente que toma APIXABAN. Se recomienda usar con precaución en situaciones clínicas que aumentan el riesgo de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de APIXABAN si se produce hemorragia grave (ver *Reacciones adversas y Sobredosificación*).

Aunque el tratamiento con apixaban no requiere un monitoreo rutinario de su exposición, un estudio cuantitativo anti-Factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixaban permita ayudar en la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia (ver *Farmacología, Propiedades Farmacodinámicas*).

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia:

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (*ver Contraindicaciones*). El uso concomitante de APIXABAN con agentes antiplaquetarios aumenta el riesgo de sangrado. Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico. Después de una cirugía, el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria junto con APIXABAN no está recomendado (*ver Interacciones*).

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

En un estudio clínico en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixaban, de un 1,8% al año a un 3,4% al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año. En este ensayo clínico, hubo un uso limitado (2,1%) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios. En un estudio clínico en pacientes de alto riesgo tras síndrome coronario agudo, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor, clasificado según ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) para Apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

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

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

Pacientes con prótesis valvulares cardíacas:

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

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

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

Cirugía y procedimientos invasivos:

APIXABAN debe discontinuarse al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las que no puede excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado es inaceptable. APIXABAN debe discontinuarse al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera que cualquier sangrado producido sea mínimo, no crítico por la localización o fácilmente controlable. Si no puede retrasarse la cirugía o los procedimientos invasivos, deben tomarse las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado debe sopesarse con respecto a la urgencia de la intervención. APIXABAN debe reiniciarse tan pronto como sea posible luego del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo

permita y se haya establecido una hemostasia adecuada (*ver Posología y Forma de administración, Cardioversión*).

Interrupción temporal:

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

Punción o anestesia raquídea o epidural:

Cuando se emplea anestesia neuraxial (anestesia raquídea o epidural) o se realiza punción raquídea (lumbar) o epidural, los pacientes tratados con agentes antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas están en riesgo de desarrollar un hematoma epidural o raquídeo que puede ocasionar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos puede aumentar con el uso posoperatorio de catéteres epidurales permanentes o el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse por lo menos 5 horas antes de la primera dosis de APIXABAN. El riesgo puede aumentar también con la punción epidural o raquídea traumática o repetida. La aparición de signos y síntomas de deterioro neurológico debe ser estrictamente monitoreado (p. ej., entumecimiento o debilidad de las piernas, disfunción del intestino o la vejiga). Ante cualquier deterioro neurológico, se requerirá diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico deberá ponderar los riesgos y beneficios posibles en pacientes que reciben o recibirán tratamiento anticoagulante con fines de tromboprofilaxis. No existe experiencia clínica sobre el uso del apixaban con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de que exista dicha necesidad y de acuerdo con los datos de farmacocinética (PK), debe transcurrir un intervalo de 20 a 30 horas (es decir, 2x vida media) entre la última dosis de apixaban y la extracción del catéter, y se debe omitir al menos una dosis antes de retirar el catéter. La siguiente dosis de apixaban se puede administrar al menos 5 horas después de retirar el catéter. Al igual que con todos los nuevos anticoagulantes orales, la experiencia con el bloqueo neuraxial es limitada; por lo tanto, se recomienda suma precaución al usar apixaban ante la presencia del bloqueo neuraxial.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar:

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

Pacientes con cáncer activo:

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

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Propiedades Farmacocinéticas). Para la prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV) los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) y pacientes que presenten dos de las siguientes características: creatinina sérica mayor o igual a 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad mayor o igual a 80 años o peso corporal menor o igual a 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día (*ver Dosificación*). En pacientes con clearance de creatinina menor a 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixaban no está recomendado (*ver Dosificación y Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas*).

Pacientes de edad avanzada:

Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias (*ver Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas*). También la administración conjunta de APIXABAN con ácido acetilsalicílico se debe realizar con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado.

Peso corporal:

Un bajo peso corporal (menor o igual a 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (*ver Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia hepática:

APIXABAN está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica (*ver Contraindicaciones*). No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (*ver Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas*). Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) (*ver Dosificación y Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas*). Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT mayor a 2xLSN) o bilirrubina total mayor o igual a 1,5xLSN. Por tanto, APIXABAN debe utilizarse con precaución en esta población (*ver Farmacología, Propiedades Farmacocinéticas*). Antes de iniciar el tratamiento con APIXABAN, se debe medir la función hepática.

Recomendaciones de uso:

1. La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.
2. Debido a que estos fármacos no cuentan aún con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).
3. Advertir a sus pacientes acerca de:
 - La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
 - Signos y síntomas de alarma y cuándo es necesario solicitar la atención de un profesional.
 - La necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos o cualquier personal de la salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.

- Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.

4. No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.

5. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia.

6. Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

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

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

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

El uso concomitante de APIXABAN con inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) puede causar una reducción de ~50% en la exposición a apixaban. En un estudio clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixaban junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixaban.

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

- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixaban se debe usar con precaución;
- para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar apixaban ya que la eficacia se puede ver comprometida.

Cirugía de fractura de cadera:

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

Parámetros de laboratorio:

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

Información sobre excipientes:

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

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION:

Inhibidores del CYP3A4 y la P-gp:

La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó dos veces el ABC media del apixaban y un aumento de 1,6 veces en la Cmáx media de apixaban. No se recomienda el uso de APIXABAN en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir) (ver Advertencias). Es de esperar que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (por ejemplo diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamilo, y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la P-gp. Por ejemplo, el diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces los valores medios del ABC del apixaban y aumentó 1,3 veces la Cmáx. El naproxeno (500 mg en dosis única), inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, los valores medios del ABC y la Cmáx del apixaban. La claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentaron 1,6 veces y 1,3 veces el ABC medio y la Cmáx de apixaban respectivamente.

Inductores del CYP3A4 y la P-gp:

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

Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria y AINEs:

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver Contraindicaciones). Después de la administración combinada de enoxaparina (40 mg en dosis única) con apixaban (5 mg en dosis única), se observó un efecto aditivo en la actividad anti-Factor Xa. Cuando se administró apixaban junto con 325 mg de ácido acetilsalicílico, una vez al día, no se observaron interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes. La coadministración de apixaban con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico (75 mg y 162 mg, respectivamente, una vez al día), o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en estudios

de Fase 1 no mostró un aumento importante en los parámetros estándares del tiempo de sangrado, ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria ni en las pruebas de coagulación (PT, RIN y PTTa), en comparación con la administración de medicamentos antiplaquetarios sin apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, RIN, y PTTa) fue consistente con los efectos del apixaban solo. El naproxeno (500 mg), inhibidor de la P-gp, aumentó 1,5 y 1,6 veces los valores del ABC media y la Cmáx del apixaban, respectivamente. Aumentos esperables en los valores de las pruebas de coagulación fueron observados para apixaban. No se observó cambio en el efecto del naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por el ácido araquidónico, ni se observó prolongación del tiempo de sangrado de trascendencia clínica después de la coadministración de apixaban y naproxeno. A pesar de estos resultados, algunas personas pueden mostrar una respuesta farmacodinámica más intensa cuando se coadministran agentes antiplaquetarios con el apixaban. Se debe usar APIXABAN con precaución cuando se coadministra con AINEs (incluido el ácido acetilsalicílico) porque estos medicamentos generalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se informó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la triple combinación de apixaban, ácido acetilsalicílico y clopidogrel en un estudio clínico con pacientes con síndrome coronario agudo (ver Advertencias). No se recomienda la coadministración de medicamentos relacionados con sangrado grave y APIXABAN, tales como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (p. ej., clopidogrel), dipiridamol, dextrano y sulfpirazona.

Otros tratamientos concomitantes:

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

Efectos del apixaban en otros productos farmacéuticos:

Los estudios in vitro del apixaban mostraron ausencia de efecto inhibitorio en la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 mayor a 45 mM) y efecto inhibitorio débil en la actividad de CYP2C19 (IC50 mayor a 20 mM) en concentraciones que son significativamente mayores que las concentraciones plasmáticas máximas que se observan en seres humanos. El apixaban no indujo a CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4/5 en concentraciones de hasta 20 mM. Por lo tanto, no es de esperar que el apixaban altere la depuración metabólica de los medicamentos coadministrados que metabolizan esas enzimas. El apixaban no es un inhibidor importante de la P-gp. En estudios efectuados en sujetos sanos, como se describe a continuación, el apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de la digoxina, el naproxeno ni el atenolol.

Digoxina:

La coadministración de apixaban (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de la P-gp, no afectó el ABC ni la Cmáx de la digoxina. Por lo tanto, el apixaban no inhibe el transporte del sustrato mediado por P-gp.

Naproxeno: La coadministración de dosis únicas de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE de uso frecuente, no tuvo efecto en el ABC ni la Cmáx del naproxeno.

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

Carbón activado: La administración de carbón activado reduce la exposición a apixaban (ver Sobredosificación).

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y ALTERACIONES DE LA FERTILIDAD:

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, de acuerdo con estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, poder carcinógeno, fertilidad y desarrollo embrionario, y toxicidad en animales jóvenes. Los efectos principales observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica del Apixaban en los parámetros de coagulación de la sangre. En los estudios de toxicidad, el aumento de la tendencia al sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo, dado que esto se puede atribuir a una sensibilidad menor de las especies no clínicas en comparación con los seres humanos, este resultado debe interpretarse con precaución cuando se lo extrapola a los seres humanos. En los estudios con animales a los que se les administró apixaban no se observaron efectos sobre la fertilidad.

Embarazo:

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

Lactancia:

Se desconoce si el Apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Datos obtenidos en animales indican que el Apixaban se excreta en la leche. En la leche de ratas, se encontró una relación alta entre la leche y el plasma materno ($C_{máx}$ de aproximadamente 8, ABC de aproximadamente 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede descartar que exista algún riesgo en los recién nacidos y lactantes. Debe tomarse la decisión de interrumpir el amamantamiento o suspender o evitar el tratamiento con Apixaban.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS:

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas (ver Tabla con el perfil de eventos adversos y frecuencias por indicación). En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con Apixaban, 2,5 mg dos veces al día, experimentó reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con Apixaban fue de un 10% en los estudios de apixaban frente a enoxaparina.

En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue del 24,3% en el estudio de apixaban frente a warfarina de un 9,6% en el estudio de apixaban frente al ácido acetilsalicílico.

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)	Prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVT)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Frecuentes	-	-
Trombocitopenia	Poco frecuentes	-	-
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad y anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	-
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia cerebral	-	Poco frecuentes	Raras
Trastornos oculares			
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	-	-
Hemorragia intraabdominal	-	Poco frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	-	Raras	Raras
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	Frecuentes	-	-
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal	-	Poco frecuentes	-
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	-	Raras	-

Tabla de reacciones adversas: Las reacciones adversas se presentan en la Tabla a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas (MedDRA) y su frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (mayor o igual a 1/10); frecuentes (mayor o igual a 1/100 y menor a 1/10); poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000 y menor a 1/100); raras (mayor o igual a 1/10000 y menor a 1/1000); muy raras (menor a 1/10000); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente.

Trastornos hepatobiliares			
Aumento de las transaminasas, aspartato aminotransferasa elevada, gamma-glutamil transferasa elevada, prueba de función hepática anormal, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica)	Poco frecuentes	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	-	Poco frecuentes	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Hemorragia muscular	Raras	-	-
Trastornos renales y urinarios			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Sangrado en el sitio de aplicación de inyecciones	-	Poco frecuentes	-
Exploraciones complementarias			
Sangre oculta en heces positiva	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia postprocedimiento (incluyendo hematoma post-operatorio, hemorragia de heridas, hematoma del vaso en el sitio de la punción y hemorragia en el sitio del catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión (incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	-	-
Hemorragia traumática, hemorragia postoperatoria, hemorragia en el sitio de incisión	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes

* No hubo recurrencias de prurito generalizado en CV 185057 (prevención a largo plazo de TEV)

El uso de APIXABAN puede vincularse a un mayor riesgo de sangrado oculto o manifiesto de cualquier tejido u órgano, lo que puede ocasionar anemia

posthemorrágica. Los signos y síntomas y la gravedad, variarán según el sitio y el grado o la extensión del sangrado (ver Advertencias y Farmacología, Propiedades Farmacodinámicas). Reporte de sospecha de reacciones adversas: El reporte de la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite continuar monitoreando el equilibrio riesgo/beneficio del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten todas las sospechas de reacciones adversas de acuerdo con las regulaciones locales.

Reporte de reacciones adversas

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

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay antídoto contra APIXABAN. Una sobredosis de apixaban puede aumentar el riesgo de sangrado. Si surgen complicaciones hemorrágicas, se debe suspender el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse el inicio de un tratamiento apropiado, como la hemostasia quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado. En estudios clínicos controlados, el apixaban, administrado por vía oral a sujetos sanos en dosis de hasta 50 mg diarios durante 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no tuvo ningún efecto adverso de trascendencia clínica. En voluntarios sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixaban, redujo la ABC media de apixaban en un 50% y 27% respectivamente y no tuvo impacto en la C_{máx}. La vida media de eliminación de apixaban disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixaban solo, a 5,3 horas y 4,9 horas respectivamente cuando se administró carbón activado a las 2 y 6 horas de la administración de apixaban. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixaban. Si el sangrado pusiera en peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) o Factor VIIa recombinante. Tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de APIXABAN al final de la infusión, y se alcanzaron los valores basales a las 4 horas de iniciarse una infusión de 30 minutos de un CPP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CPP de 4-factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido APIXABAN. Actualmente no hay experiencia con el uso de Factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixaban. Se debe considerar la readministración del Factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrados mayores. La hemodiálisis disminuyó el ABC de apixaban en un 14% en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), cuando se administró por vía oral una dosis única de 5 mg de apixaban. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

PRESENTACIONES

APIXABAN TRIQUIM 2,5 mg y 5 mg:

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos: 3 blísters con 10 comprimidos recubiertos cada uno.

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos: 6 blísters con 10 comprimidos recubiertos cada uno.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°

Disp. Nro.

TRIQUIM S.A.

Jorge Stephenson 2973/75, Área de Promoción El Triángulo (Malvinas Argentinas),
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel. +54 3327 444009

Elaborado en: Galicia 2652/64/66, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos. Aires.,
CP: 1416, República Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Claudia Bavera - M.N. 13.711

Fecha de la última revisión:

GARCIA
Karina Silvina

Firmado digitalmente por
GARCIA Karina Silvina
Fecha: 2023.10.03
15:29:09 -03'00'

BAVERA
Claudia

Firmado digitalmente por
BAVERA Claudia
Fecha: 2023.10.03
15:03:00

ELMERES Manuel
Rodrigo
CUIL 20047031932



**APIXABAN TRIQUIM
APIXABAN 2,5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Lote: xxx

Fecha de vencimiento: xxx

TRIQUIM S.A.

**APIXABAN TRIQUIM
APIXABAN 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Lote: xxx

Fecha de vencimiento: xxx

TRIQUIM S.A.



BAVERA Claudia
CUIL 23210155724



GARCIA Karina Silvina
CUIL 27223867613



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

3 de noviembre de 2023

DISPOSICIÓN N° 9072

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

CERTIFICADO N° 59981

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000763-21-9

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
APIXABAN 2,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	675384
APIXABAN 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	675397



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, 3 DE NOVIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 9072

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59981

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: TRIQUIM S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7434

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: APIXABAN TRIQUIM

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 MONOHIDRATO CD 49,25 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 40 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 2 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,58 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,99 mg CUBIERTA 1
TARTRAZINA LACA ALUMINICA 0,05 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,59 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,79 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3 BLÍSTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO).

ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (6 BLÍSTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO).

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF02

Acción terapéutica: Agente antitrombótico, inhibidor directo del Factor Xa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: - Prevención de eventos de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla. - Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos, edad mayor o igual a 75 años, hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca sintomática (Mayor o igual a Clase 2 escala NYHA). - Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos (Ver advertencias y precauciones, Pacientes con EP hemodinámicamente inestables.)

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS FRASCA S.R.L.	4237/09	GALICIA 2652/64/66	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

ARCANO S.A.	1961/18	CORONEL MARTINIANO CHILAVERT 1124/26	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
-------------	---------	---	----------------------------------	------------------------

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ARCANO S.A.	1961/18	CORONEL MARTINIANO CHILAVERT 1124/26	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
PANALAB S.A. ARGENTINA	3415/17	FAMATINA 3415	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
TRIQUIM S.A.	2293/19	STEPHENSON 2973/2975, ÁREA DE PROMOCIÓN EL TRIÁNGULO, PARTIDO DE MALVINAS ARGENTINAS	ÁREA DE PROMOCIÓN EL TRIÁNGULO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: APIXABAN TRIQUIM

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)

ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 80 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO CD 98,5 mg NÚCLEO 1 LAURIL SULFATO DE SODIO 4 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 10 mg NÚCLEO 1 TALCO 1,18 mg CUBIERTA 1 ALCOHOL POLIVINILICO 3,16 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 1,58 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 1,98 mg CUBIERTA 1 TARTRAZINA LACA ALUMINICA 0,1 mg CUBIERTA 1
--

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3 BLÍSTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO).

ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (6 BLÍSTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO).

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF02

Acción terapéutica: Agente antitrombótico, inhibidor directo del Factor Xa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: - Prevención de eventos de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla. - Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más

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

factores de riesgo tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos, edad mayor o igual a 75 años, hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca sintomática (Mayor o igual a Clase 2 escala NYHA). - Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos (Ver advertencias y precauciones, Pacientes con EP hemodinámicamente inestables.)

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS FRASCA S.R.L.	4237/09	GALICIA 2652/64/66	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ARCANO S.A.	1961/18	CORONEL MARTINIANO CHILAVERT 1124/26	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ARCANO S.A.	1961/18	CORONEL MARTINIANO CHILAVERT 1124/26	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
PANALAB S.A. ARGENTINA	3415/17	FAMATINA 3415	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
TRIQUIM S.A.	2293/19	STEPHENSON 2973/2975, ÁREA DE PROMOCIÓN EL TRIÁNGULO, PARTIDO DE MALVINAS ARGENTINAS	ÁREA DE PROMOCIÓN EL TRIÁNGULO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000763-21-9



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