



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número: DI-2024-4831-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 28 de Mayo de 2024

Referencia: 1-0047-2000-000491-23-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000491-23-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C 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,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 27/07/2023 16:07:13, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 07/05/2024 14:51:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 07/05/2024 14:51:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 07/05/2024 14:51:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 07/05/2024 14:51:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 07/05/2024 14:51:17 .

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 LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 07/05/2024 14:51:17 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 07/05/2024 14:51:17 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 07/05/2024 14:51:17 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION04.PDF / 0 - 07/05/2024 14:51:17 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION05.PDF / 0 - 07/05/2024 14:51:17 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 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. 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° 1-0047-2000-000491-23-2

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.05.28 21:00:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

GRIXAN 5

APIXABAN 5 MG

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Apixaban 5,000 mg. Excipientes: povidona K30; lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; croscarmelosa sódica; lauril sulfato de sodio; crospovidona; estearato de magnesio; opadry II blanco (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco); óxido de hierro amarillo.

Posología: ver prospecto interno.

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar seco, desde 15° C hasta 25° C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.



Lote:

Vencimiento:

SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE CONSULTE A SU MÉDICO

GRIXAN 2,5
APIXABAN 2,5 mg
GRIXAN 5
APIXABAN 5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **GRIXAN** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmulas

GRIXAN 2.5

Cada comprimido recubierto contiene:

Apixaban 2,500 mg. Excipientes: povidona K30; lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; croscarmelosa sódica; lauril sulfato de sodio; crospovidona; estearato de magnesio; opadry II blanco (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco), óxido de hierro amarillo.

GRIXAN 5

Cada comprimido recubierto contiene:

Apixaban 5,000 mg. Excipientes: povidona K30; lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; croscarmelosa sódica; lauril sulfato de sodio; crospovidona; estearato de magnesio; opadry II blanco (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco); óxido de hierro amarillo.

¿Qué es GRIXAN y para qué se usa?

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

GRIXAN se usa en adultos:

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

Antes de usar GRIXAN

No use GRIXAN si

- Es alérgico a apixabán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- Sangra excesivamente;
- Tiene una enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de sangrado grave (como una úlcera activa o reciente del estómago o intestino, o hemorragia cerebral reciente);
- Padece una enfermedad del hígado que aumente el riesgo de sangrado (coagulopatía hepática);
- Está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (p. Ej., warfarina, rivaroxabán, dabigatrán o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante, mientras tenga una vía arterial o venosa y sea tratado con heparina para mantener esa vía abierta, o cuando se le inserte un

tubo en un vaso sanguíneo (ablación por catéter) para tratar un ritmo cardiaco irregular (arritmia).

Tenga especial cuidado con GRIXAN

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento si presenta alguna de estas condiciones:

- Un riesgo aumentado de sangrado, como, por ejemplo:
 - Trastornos hemorrágicos, incluyendo situaciones que resulten en una disminución de la actividad plaquetaria;
 - Presión arterial muy alta, no controlada por tratamiento médico;
 - Es usted mayor de 75 años;
 - Pesa usted 60 kg o menos;
- Una enfermedad renal grave o si está sometido a diálisis;
- Un problema de hígado o historial de problemas de hígado;
 - Este medicamento se utilizará con precaución en pacientes con señales de alteración en la función del hígado
- Tuvo un catéter o recibió una inyección en la columna vertebral (para anestesia o alivio del dolor), su médico le indicará que deje pasar un mínimo de 5 horas después de retirar el catéter antes de tomar este medicamento;
- Lleva una prótesis valvular cardiaca;
- Si su médico determina que su presión arterial es inestable o tiene previsto recibir otro tratamiento o ser sometido a una cirugía para extraer el coágulo de sangre de sus pulmones.
- Si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolipídico (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre), informe a su médico para que decida si puede ser necesario modificar el tratamiento.

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

GRIXAN contiene lactosa (un tipo de azúcar) y sodio

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

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

Toma simultánea de otros medicamentos

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

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

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

- Algunos medicamentos para las infecciones fúngicas (p. Ej., ketoconazol, etc.);
- Algunos medicamentos antivirales para el VIH/SIDA (p. Ej., ritonavir);
- Otros medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (p. Ej., enoxaparina, etc.);
- Antiinflamatorios o medicamentos para aliviar el dolor (p. Ej., ácido acetilsalicílico o naproxeno). En especial si es usted mayor de 75 años y toma ácido acetilsalicílico, existe una mayor probabilidad de sufrir sangrado;
- Medicamentos para la presión arterial alta o problemas de corazón (p. Ej., diltiazem);
- Antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina.

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

- Medicamentos para el tratamiento de la epilepsia o convulsiones (p. Ej., fenitoína, etc.);
- Hierba de san Juan (un medicamento a base de plantas para el tratamiento de la depresión);
- Medicamentos para tratar la tuberculosis u otras infecciones (p. Ej., rifampicina).

¿Cómo usar GRIXAN?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Dosificación

Tome el comprimido con agua. **GRIXAN** puede tomarse con o sin alimentos.

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

Si tiene dificultad para ingerir el comprimido entero, hable con su médico sobre otras posibles formas de tomar **GRIXAN**. El comprimido se puede triturar y mezclar con agua, glucosa al 5% en agua, jugo de manzana o puré de manzana, inmediatamente antes de tomarlo.

Instrucciones para triturar:

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

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

Tome **GRIXAN** de acuerdo a las siguientes recomendaciones:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Cambio de **GRIXAN** a medicamentos anticoagulantes*

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

- *Cambio de medicamentos anticoagulantes a **GRIXAN***

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

- *Cambio de un tratamiento con anticoagulantes que contiene antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina) a **GRIXAN***

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

- Cambio del tratamiento con **GRIXAN** a un tratamiento anticoagulante que contiene un antagonista de la vitamina K (p. ej., warfarina).

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

Pacientes sometidos a cardioversión

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

Embarazo

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

Se desconocen los efectos de **GRIXAN** sobre el embarazo y el feto. No debe tomar este medicamento si está embarazada. Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si se queda embarazada mientras toma este medicamento.

Lactancia

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

Uso en niños

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

Uso en ancianos

Si tiene una edad igual o superior a 80 años la dosis recomendada es de un comprimido de **GRIXAN** 2,5 mg dos veces al día.

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos y uso de maquinaria

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

Toma conjunta de GRIXAN con alimentos y bebidas

GRIXAN puede tomarse con jugo de manzana o puré de manzana.

Uso apropiado del medicamento GRIXAN

Si se olvidó de tomar GRIXAN

Tome la dosis en cuanto se acuerde y:

- Tome la siguiente dosis de **GRIXAN** a la hora habitual
- Después, siga tomando el medicamento, como de costumbre.

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

Si interrumpe el tratamiento con GRIXAN

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

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

A tener en cuenta mientras toma GRIXAN

Efectos indeseables (adversos)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Sangrado:
 - En el cerebro o la columna vertebral;

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

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

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

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

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

- Sangrado:
 - En el cerebro o la columna vertebral;
 - En la boca o tos con sangre;
 - En el abdomen, o vagina;

- Sangre brillante/roja en las heces;
- Sangrado después de su operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de
- Sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración) o en el lugar de inyección;
- Hemorroidal;
- Pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina;
- Disminución del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación);
- Los análisis de sangre pueden mostrar:
 - Función anormal del hígado;
 - Aumento de algunas enzimas del hígado;
 - Aumento de la bilirrubina, un producto derivado de los glóbulos rojos de la sangre, que puede causar coloración amarilla de la piel y los ojos;
- Erupción cutánea;
- Picazón;
- Pérdida de cabello;
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que puede producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta, y dificultad para respirar. Informe a su médico inmediatamente si sufre cualquiera de estos síntomas

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

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

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

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

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

- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede causar erupción cutánea, aparición de puntos rojos redondos y lisos bajo la superficie de la piel o hematomas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¿Cómo conservar GRIXAN

- Conservar en lugar seco, desde 15° C hasta 25° C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación

Envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: ../../.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Si Ud. toma dosis mayores de GRIXAN de las que debiera

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

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

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 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas”.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar

la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde 0800-333-1234”

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
DE LA NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE PROSPECTO

GRIXAN 2,5
APIXABAN 2,5 MG
GRIXAN 5
APIXABAN 5 MG

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULAS

GRIXAN 2,5

Cada comprimido recubierto contiene:

Apixaban 2,500 mg. Excipientes: povidona K30 3,125 mg; lactosa monohidrato 48,750 mg; celulosa microcristalina 48,750 mg; croscarmelosa sódica 6,250 mg; lauril sulfato de sodio 1,875 mg; crospovidona 12,500 mg; estearato de magnesio 1,250 mg; opadry II blanco 2,940 mg (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 1,1760 mg, dióxido de titanio 0,7350 mg, polietilenglicol 3000 0,5939 mg, talco 0,4351 mg), óxido de hierro amarillo 0,060 mg.

GRIXAN 5

Cada comprimido recubierto contiene:

Apixaban 5,000 mg. Excipientes: povidona K30 6,255 mg; lactosa monohidrato 97,500 mg; celulosa microcristalina 97,500 mg; croscarmelosa sódica 12,500 mg; lauril sulfato de sodio 3,750 mg; crospovidona 25,000 mg; estearato de magnesio 2,500 mg; opadry II blanco 5,880 mg (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 2,3520 mg, dióxido de titanio 1,4700 mg, polietilenglicol 3000 1,1878 mg, talco 0,8702 mg); óxido de hierro amarillo 0,120 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antitrombótico, inhibidor directo del Factor Xa. Código ATC: B01 AF02

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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 Factor Xa). Debido a la inhibición del Factor Xa, 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-Factor Xa, como se evidenció de la reducción de la actividad enzimática del Factor Xa en varios kits comerciales anti-Factor Xa; 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-Factor Xa 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-Factor Xa es aproximadamente lineal en un amplio intervalo de dosis de apixaban.

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-Factor Xa 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 anti-factor Xa máxima a mínima. En pacientes que tomen 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.

Aunque el tratamiento con apixaban no requiere vigilancia sistemática de la exposición, el estudio cuantitativo de anti-Factor Xa 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.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La biodisponibilidad absoluta del apixaban es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg. El apixaban se absorbe rápidamente con concentraciones máximas (C_{max}) que aparecen de 3 a 4 horas después de la ingesta del comprimido. La ingesta con alimentos no afecta el ABC ni la C_{max} de apixaban en la dosis de 10 mg. El apixaban puede tomarse con o sin alimentos. El apixaban demuestra una farmacocinética lineal con aumentos proporcionales de dosis, en la exposición a dosis orales de hasta 10 mg. En dosis de ≥ 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 $\sim 20\%$ CV y $\sim 30\%$ 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_{max} 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).

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_{max}.

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-Factor Xa. 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.

Género

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

Origen étnico y raza

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

Peso corporal

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

Relación entre farmacocinética y farmacodinamia

Se ha evaluado la relación farmacocinética y farmacodinámica (PK-PD) entre la concentración plasmática de apixaban y varios puntos finales PD (actividad anti - Factor Xa, 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 MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

En pacientes sometidos a una cirugía de sustitución de cadera:

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

En pacientes sometidos a una cirugía de sustitución de rodilla:

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

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

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

Reducción de dosis

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

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

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

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

Dosificación recomendada

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

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

Dosis omitidas

Si deja de tomar una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente GRIXAN 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. Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

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

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 < 2

Cambio de tratamiento con GRIXAN 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 $\geq 2,0$.

Pacientes de edad avanzada

Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No es necesario ajustar la dosis.

FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada aplican las siguientes recomendaciones: Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla (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. Para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave (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 < 15 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda apixaban.

Insuficiencia hepática

GRIXAN 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. Los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (alanino aminotransferasa [ALT]/aspartato transaminasa [AST] > 2

x límite superior de lo normal [ULN]) o bilirrubina total $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe usar GRIXAN con precaución en esta población.

Antes de iniciar el tratamiento con GRIXAN, 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.

FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis.

Género

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes sometidos a ablación con catéter (FANV)

El tratamiento con apixaban se puede continuar en pacientes que requieran una ablación por catéter.

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, y de acuerdo con las actuales guías médicas se debe considerar descartar la existencia de un trombo en la aurícula izquierda utilizando técnicas basadas en imágenes (por ejemplo, ecocardiografía transesofágica (ETE) o escáner de tomografía computarizada (TC)) antes de la cardioversión.

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

Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de 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. La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión.

Para todos los pacientes que requieran cardioversión, antes de la cardioversión se debe confirmar que el paciente ha tomado 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.

Pacientes con FANV y síndrome coronario agudo (SCA) y/o intervención coronaria percutánea (ICP)

La experiencia es limitada en el tratamiento con apixaban a la dosis recomendada para los pacientes con FANV cuando se utiliza en combinación con agentes antiplaquetarios en aquellos pacientes que tengan un SCA y/o se hayan sometido a una ICP después de que se haya alcanzado la hemostasis.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Para administración oral.

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

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

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

Los comprimidos triturados de GRIXAN 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
- 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, rivaroxabán, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso o arterial central o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.

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 del apixaban si se produce hemorragia grave.

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.

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia

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

El uso concomitante de apixaban con agentes antiplaquetarios aumenta el riesgo de sangrado.

Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs), o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico.

Después de una cirugía, el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria junto con apixaban no está recomendado.

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.

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

En un estudio clínico en pacientes de alto riesgo tras síndrome coronario agudo reciente sin fibrilación auricular, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor, clasificado según ISTH 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-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de

episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía y procedimientos invasivos

El 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.

El 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.

El 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.

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

Interrupción temporal

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo el 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 tratamientos urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico deberá ponderar los riesgos y beneficios posibles en pacientes que reciben o recibirán tratamiento anticoagulante con fines de trombopprofilaxis.

No existe experiencia clínica sobre el uso 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 trombólisis o embolectomía pulmonar.

El 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 trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de apixaban en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo

Los pacientes con cáncer activo pueden tener un alto riesgo tanto de tromboembolismo venoso como de eventos hemorrágicos. Cuando se considere apixaban para el tratamiento de la TVP o la EP en pacientes con cáncer, se debe realizar una evaluación cuidadosa de los beneficios frente a los riesgos.

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).

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 $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día.

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

Pacientes de edad avanzada

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

También la administración conjunta de apixaban con 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 (≤ 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado.

Pacientes con insuficiencia hepática

El apixaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica.

No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT >2 xLSN) o bilirrubina total $\geq 1,5$ xLSN. Por tanto, el apixaban debe utilizarse con precaución en esta población. 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 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:

- 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.

Información sobre excipientes

GRIXAN contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, lo que lo convierte esencialmente en “libre de sodio”

Interacciones medicamentosas

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 Cmax 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).

Es de esperar que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (por ejemplo, amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina, verapamilo) 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 Cmax. 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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.

Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria, ISRSs, IRSNs y AINEs

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando se administre heparina no fraccionada a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.

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

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

La coadministración de apixaban con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico (75 mg y 162 mg, respectivamente, una vez al día), o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en estudios de Fase 1 no mostró un aumento importante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado, ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria ni en las pruebas de coagulación (PT, RIN y PTTa), en comparación con la administración de medicamentos antiplaquetarios sin apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (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 Cmax 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 el apixaban con precaución cuando se coadministra con ISRSs, IRSNs, AINEs, AAS y/o inhibidores de P2Y12 porque estos medicamentos generalmente aumentan el riesgo de sangrado.

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

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 Cmax 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 Cmax 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 > 45µM) y efecto inhibitorio débil en la actividad de CYP2C19 (IC50 > 20 µM) 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 20µM. 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 Cmax 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 Cmax 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.

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 la leche de rata, se encontró una alta relación leche/plasma materno (C_{max} alrededor de 8 veces, ABC alrededor de 30 veces), posiblemente debido al transporte activo hacia la leche.

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. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de 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.

No se puede descartar que exista algún riesgo en los recién nacidos y lactantes.

Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o suspender o evitar el tratamiento con apixaban, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Uso en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de GRIXAN en niños y adolescentes menores de 18 años.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad del apixaban se ha investigado en 7 ensayos clínicos en fase III incluyendo más de 21.000 pacientes. Más de 5.000 pacientes fueron incluidos en estudios de prevención del TEV, más de 11.000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de TEV, con una exposición total media de 20 días, 1,7 años y 221 días respectivamente.

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

En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con 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.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en la Tabla a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas (MedDRA) y su frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); desconocidas

(no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente.

Clasificación de órganos y sistemas 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)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Hipersensibilidad y anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
Angioedema	Desconocidas	Desconocidas	Desconocidas
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Hemorragia cerebral†	Desconocidas	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>			
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Desconocidas	Poco frecuentes	Desconocidas
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Desconocidas	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Náuseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia hemorroidal	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia bucal	Desconocidas	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Desconocidas	Raras	Desconocidas
<i>Trastornos hepato biliares</i>			
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Gamma- glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alanino aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	Desconocidas	Poco frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Eritema multiforme	Desconocidas	Muy raras	Desconocidas

Vasculitis cutánea	Desconocidas	Desconocidas	Desconocidas
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Sangrado en el sitio de aplicación de inyecciones	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Exploraciones complementarias</i>			
Sangre oculta en heces positiva	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma 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	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia traumática	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes

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

†El término "hemorragia cerebral" abarca todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (es decir, ACV hemorrágico o en putamen, hemorragias cerebelosas, intraventriculares o subdurales).

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.

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay antídoto contra GRIXAN. Una sobredosis de apixaban puede aumentar el riesgo de sangrado. Si surgen complicaciones hemorrágicas, se debe suspender el

tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse el inicio de un tratamiento apropiado, como la hemostasia quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado. En estudios clínicos controlados, el apixaban, administrado por vía oral a sujetos sanos en dosis de hasta 50 mg diarios durante 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no tuvo ningún efecto adverso de trascendencia clínica.

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

Si el sangrado pusiera en peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de 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 del 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: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Envases con 30, 60, 500, 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: ../../..

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en lugar seco, desde 15° C hasta 25° C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

GRIXAN 2,5

APIXABAN 2,5 MG

Comprimidos recubiertos

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

GRIXAN 5

APIXABAN 5 MG

Comprimidos recubiertos

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

GRIXAN 2,5

APIXABAN 2,5 MG

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Apixaban 2,500 mg. Excipientes: povidona K30; lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; croscarmelosa sódica; lauril sulfato de sodio; crospovidona; estearato de magnesio; opadry II blanco (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco), óxido de hierro amarillo.

Posología: ver prospecto interno.

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar seco, desde 15° C hasta 25° C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.



Lote:

Vencimiento:

SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

2 de julio de 2024

DISPOSICIÓN N° 4831

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

CERTIFICADO N° 60163

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000491-23-2**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
APIXABAN 2,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	678426
APIXABAN 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	678439



**BARLARO Claudia
Alicia
CUIL 27142711139**

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1



Buenos Aires, 2 DE JULIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 4831

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 60163

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

N° de Legajo de la empresa: 6542

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: GRIXAN 2,5

Nombre Genérico (IFA/s): APIXABAN

Concentración: 2,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
APIXABAN 2,5 mg

Excipiente (s)
LAURIL SULFATO DE SODIO 1,875 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6,25 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 3,125 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 48,75 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA 12,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 48,75 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,735 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 1,176 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,4351 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3000 0,5939 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,06 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

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

Período de vida útil: 36 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF02

Acción terapéutica: Agente Antitrombótico, inhibidor directo del Factor Xa

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	0509/23	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	0509/23	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	0509/23	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	0509/23	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	0509/23	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: GRIXAN 5

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)

<p>LAURIL SULFATO DE SODIO 3,75 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 12,5 mg NÚCLEO 1 POVIDONA K 30 6,255 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 97,5 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg NÚCLEO 1 CROSPVIDONA 25 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 97,5 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE TITANIO 1,47 mg CUBIERTA 1 ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 2,352 mg CUBIERTA 1 TALCO 0,8702 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 3000 1,1878 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,12 mg CUBIERTA 1</p>

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO.

FORMA RECONSTITUIDA

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

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF02

Acción terapéutica: Agente Antitrombótico, inhibidor directo del Factor Xa

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	0509/23	AV. BOYACA 237	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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	0509/23	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	0509/23	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	0509/23	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	0509/23	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000491-23-2



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

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