

PROYECTO DE PROSPECTO

APITENA®
APIXABAN
2,5 mg – 5 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de 2,5 mg, contiene:

Apixabán	2,5 mg
Lactosa monohidrato	
Celulosa microcristalina	
Croscarmelosa sódica	
Lauril sulfato de sodio	
Estearato de magnesio	
Opadry II blanco (*)	
Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)	

() Componentes del Opadry II blanco: Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Triacetina, Dióxido de titanio (CI: 77891).*

Cada comprimido recubierto de 5 mg, contiene:

Apixabán	5,0 mg
Lactosa monohidrato	
Celulosa microcristalina	
Croscarmelosa sódica	
Lauril sulfato de sodio	
Estearato de magnesio	
Opadry II blanco (*)	
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	

() Componentes del Opadry II blanco: Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Triacetina, Dióxido de titanio (CI: 77891).*

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antitrombótico. Inhibidor directo del Factor Xa.

Clasificación ATC: B01AF02

INDICACIONES

Adultos:

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

Población pediátrica:

- Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Apixabán es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del sitio activo del Factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixabán inhibe el Factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad de protrombinasa. Apixabán no tiene efecto directo en la agregación plaquetaria, pero inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el Factor Xa, apixabán impide la generación de trombina y el desarrollo de trombos. Estudios preclínicos de apixabán en modelos animales han demostrado eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis arterial y venosa, en dosis que preservaban la hemostasia.

Farmacodinamia

Los efectos farmacodinámicos de apixabán reflejan el mecanismo de acción (inhibición del FXa). Debido a la inhibición del FXa, apixabán prolonga parámetros de las pruebas de coagulación tales como el tiempo de protrombina (TP), RIN y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Los cambios que se observan en esas pruebas de coagulación con la dosis terapéutica prevista son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. No se recomienda para evaluar los efectos farmacodinámicos del apixabán. Apixabán reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.

Apixabán muestra también actividad anti-FXa, como se evidenció de la reducción de la actividad enzimática del Factor Xa en varios kits comerciales anti- FXa; sin embargo, los resultados difieren entre los kits. La actividad anti-FXa guarda una estrecha relación directa, lineal con la concentración plasmática de apixabán, de modo que alcanza valores máximos cuando apixabán alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas. La relación entre la concentración plasmática de apixabán y la actividad anti-FXa es aproximadamente lineal en un amplio intervalo de dosis de apixabán. Los resultados de los estudios pediátricos con apixabán indican que la relación lineal entre la concentración de apixabán y la actividad anti-Factor Xa (AAX) es coherente con la relación documentada previamente en adultos. Esto respalda el mecanismo de acción documentado de apixabán como inhibidor selectivo del FXa.

La Tabla 1 a continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación. En pacientes que toman apixabán para la prevención del TEV después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,6 veces en la actividad anti-Factor Xa máxima a mínima. En pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman apixabán para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,7 veces en la actividad anti-Factor Xa máxima a mínima. En pacientes que toman apixabán para el tratamiento de la TVP y de la EP o prevención de las recurrencias de la TVP y EP, los resultados demuestran una fluctuación menor de 2,2 veces entre los niveles máximos y mínimos.

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

	Apix. C _{max} (ng/ml)	Apix. C _{min} (ng/ml)	Actividad antiFactor Xa max de Apix. (UI/ml)	Actividad antiFactor Xa min de Apix. (UI/ml)
Mediana [percentil 5/95]				
Prevención del TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla				

2,5 mg dos veces al día	77 [41, 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevención del ACV y de la embolia sistémica: FANV				
2,5 mg dos veces al día*	123 [69, 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dos veces al día	171 [91, 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP				
2,5 mg dos veces al día	67 [30, 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dos veces al día	132 [59, 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dos veces al día	251 [111, 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Población con dosis ajustadas basadas en 2 de los 3 criterios de reducción de dosis del ensayo de prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV).

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

Población pediátrica:

En los estudios pediátricos se utilizó el ensayo cromogénico anti-Factor Xa (anti-Xa) utilizado para medir la concentración de apixabán en plasma. Los resultados de estos estudios indican que la relación lineal entre la concentración de apixabán y la actividad anti-Factor Xa (AAX) es coherente con la relación documentada previamente en adultos. Esto respalda el mecanismo de acción documentado de apixabán como inhibidor selectivo del FXa.

En todos los niveles de peso corporal de 9 a ≥ 35 kg del estudio pediátrico, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 27,1 (22,2) ng/ml y 71,9 (17,3) ng/ml, lo que se corresponde con una media geométrica (%CV) de C_{minss} y C_{maxss} de 30,3 (22) ng/ml y 80,8 (16,8) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 2,5 mg dos veces al día.

En todos los niveles de peso corporal de 6 a ≥ 35 kg de otro estudio pediátrico, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 67,1 (30,2) ng/ml y 213 (41,7) ng/ml, lo que

se corresponde con una media geométrica (%CV) de $C_{\min ss}$ y $C_{\max ss}$ de 71,3 (61,3) ng/ml y 230 (39,5) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 5 mg dos veces al día.

En todos los niveles de peso corporal de 6 a ≥ 35 kg de un tercer estudio pediátrico, la media geométrica (%CV) de la concentración mínima y máxima de AAX oscilaba entre 47,1 (57,2) ng/ml y 146 (40,2) ng/ml, lo que se corresponde con una media geométrica (%CV) de $C_{\min ss}$ y $C_{\max ss}$ de 50 (54,5) ng/ml y 144 (36,9) ng/ml. Las exposiciones conseguidas a estos rangos de AAX utilizando la pauta posológica pediátrica eran comparables a las observadas en adultos que habían recibido una dosis de apixabán de 5 mg dos veces al día.

La exposición y la actividad anti-Factor Xa en estado estacionario previstas para los estudios pediátricos sugieren que la fluctuación de máximo a mínimo en estado estacionario en las concentraciones de apixabán y los niveles de AAX fueron de aproximadamente 3 veces (mín., máx.: 2,65-3,22) en la población general.

Farmacocinética

Absorción:

En adultos, la biodisponibilidad absoluta de apixabán es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg. Apixabán 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 AUC ni la $C_{\max}$ de apixabán en la dosis de 10 mg. Apixabán puede tomarse con o sin alimentos.

Apixabán demuestra una farmacocinética lineal con aumentos de dosis proporcionales en la exposición a dosis orales de hasta 10 mg. En dosis de ≥ 25 mg, apixabán muestra una absorción limitada por la disolución con reducción de biodisponibilidad. Los parámetros de exposición al apixabán 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 apixabán como 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, la exposición fue comparable a la exposición después de administración oral de 2 comprimidos completos de 5 mg. Después de la administración oral de 10 mg de apixabán como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de

manzana, la $C_{\max}$ y el AUC fueron el 20% y 16% inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.

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

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

Apixabán se absorbe rápidamente y alcanza la concentración máxima ($C_{\max}$) aproximadamente 2 horas después de la administración de una única dosis en pacientes pediátricos.

Distribución:

En adultos, 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:

Apixabán se elimina por diversas vías. De la dosis de apixabán 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 apixabán representa alrededor de 27% de la depuración total. Se observaron contribuciones adicionales de la excreción biliar e intestinal directa en estudios clínicos y no clínicos, respectivamente.

En adultos, apixabán tiene una depuración total cercana a 3,3 l/h y una vida media de aproximadamente 12 horas.

En pacientes pediátricos, apixabán tiene un aclaramiento total aparente de alrededor de 3,0 l/h.

La O-desmetilación y la hidroxilación en la fracción 3-oxopiperidinilo son las rutas principales de biotransformación. Apixabán es metabolizado principalmente vía CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2J2. Apixabán intacto es el principal componente hallado en el plasma humano sin metabolitos circulantes activos presentes. Apixabán es un sustrato de las proteínas de transportadoras P-gp y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

No se dispone de datos específicos de la población pediátrica sobre la unión de apixabán a las proteínas plasmáticas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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 AUC que fueron aproximadamente 32% más altos y sin diferencia en la C_{max} .

Insuficiencia renal:

La concentración máxima de apixabán no se vio afectada en la disfunción renal. La exposición al apixabán aumento 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 (AUC) de apixabán 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 de apixabán y la actividad anti-FXa.

En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de apixabán se incrementó en un 36% en comparación con el observado en sujetos con función renal normal, cuando se administró una dosis única de 5 mg de apixabán inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixabán, disminuyó en un 14% el AUC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un clearance de apixabán de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixabán.

En pacientes pediátricos de ≥ 2 años de edad, la insuficiencia renal grave se define como una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 30 ml/min/1,73 m² de superficie corporal (SC). En un estudio, en pacientes de menos de 2 años de edad, los umbrales que definen la insuficiencia renal grave por sexo y edad postnatal se resumen en la Tabla 2 a continuación; cada uno corresponde a una TFGe < 30 ml/min/1,73 m² de SC para pacientes de ≥ 2 años de edad.

Tabla 2: Umbrales de elegibilidad para la TFGe para el estudio

Edad postnatal (sexo)	Rango de referencia de la TFG (ml/min/1,73 m2)	Umbral de elegibilidad para la TFGe*
1 semana (varones y mujeres)	41 ± 15	≥ 8
2-8 semanas (varones y mujeres)	66 ± 25	≥ 12
> 8 semanas a < 2 años (varones y mujeres)	96 ± 22	≥ 22
2-12 años (varones y mujeres)	133 ± 27	≥ 30
13-17 años (varones)	140 ± 30	≥ 30
13-17 años (mujeres)	126 ± 22	≥ 30

* Umbral de elegibilidad para la participación en el estudio, en el que la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) se calculó según la ecuación de Schwartz actualizada. Este umbral por protocolo correspondía a la TFGe por debajo de la cual un paciente prospectivo se consideraba que tenía una “función renal inadecuada” que impedía su participación en el estudio. Cada umbral se definió como una TFGe < 30 % de 1 desviación estándar (DE) por debajo del rango de referencia de la TFG para la edad y el sexo. Los valores del umbral para pacientes < 2 años de edad corresponde a una TFGe < 30 ml/min/1,73 m², la definición convencional de insuficiencia renal grave en pacientes > 2 años de edad.

Los pacientes pediátricos con tasas de filtración glomerular ≤ 55 ml/min/1,73 m² no participaron en el estudio, aunque sí que fueron aptos aquellos que tenían niveles leves o moderados de insuficiencia renal (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² de SC). Según los datos en adultos y los datos limitados en todos los pacientes pediátricos tratados con apixabán, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve o moderada. El tratamiento con apixabán no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave

Insuficiencia hepática:

En un estudio en pacientes con insuficiencia hepática leve, (Child-Pugh A de 5 -6), y con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh B de 7-8) la farmacocinética y la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de apixabán no sufrieron alteraciones en los sujetos con insuficiencia hepática en relación a sujetos sanos. 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.

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Género:

La exposición al apixabán fue aproximadamente 18% más alta en mujeres que en hombres.

No se han estudiado las diferencias relacionadas con el sexo en las propiedades farmacocinéticas en pacientes pediátricos.

Origen étnico y raza:

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

No se han estudiado las diferencias relacionadas con el origen étnico y la raza en las propiedades farmacocinéticas en pacientes pediátricos.

Peso corporal:

En comparación con la exposición a apixabán 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.

La administración de apixabán a pacientes pediátricos se basa en una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal.

Relación farmacocinética/farmacodinamia:

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

De forma similar, los resultados de la evaluación PK/PD pediátrica de apixabán indican una relación lineal entre la concentración de apixabán y AAX. Esto concuerda con la relación en adultos documentada previamente.

Datos preclínicos de seguridad

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 fetal, y toxicidad en animales jóvenes.

Los principales efectos observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica de apixabán 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 ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno ($C_{\max}$ alrededor de 8, AUC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

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

La dosis recomendada de apixabán 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.

Para decidir el momento de administración en esta ventana de tiempo, los médicos pueden considerar los beneficios potenciales de la anticoagulación precoz para la profilaxis del TEV así como también los riesgos del sangrado posquirúrgico.

- En pacientes sometidos a una cirugía de reemplazo de cadera:
La duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días.
- En pacientes sometidos a una cirugía de reemplazo de rodilla:
La duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días.

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

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

Reducción de dosis:

La dosis recomendada de apixabán es 2,5 mg administrados dos veces al día

para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características:

- Edad ≥ 80 años,
- Peso corporal ≤ 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 en adultos:

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

De acuerdo con las guías de tratamiento disponibles, la duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p.ej. cirugía reciente, traumatismo, inmovilización).

La dosis recomendada de apixabán para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Cuando este indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día después de completar 6 meses de tratamiento con apixabán 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la Tabla 3.

Tabla 3: Recomendaciones posológicas

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

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

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos:

El tratamiento con apixabán para pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad se debe iniciar después de al menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral inicial.

El tratamiento con apixabán en pacientes pediátricos se basa en una pauta posológica por niveles de peso corporal. La dosis recomendada de apixabán en pacientes pediátricos con un peso ≥ 35 kg se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Recomendación posológica para el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos con un peso ≥ 35 kg

	Días 1-7		Día 8 y posteriores	
Peso corporal (kg)	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
≥ 35	10 mg dos veces al día	20 mg	5 mg dos veces al día	10 mg

Para pacientes pediátricos con un peso < 35 kg, existen otras presentaciones farmacéuticas más adecuadas para adaptar las dosis.

Según las guías de tratamiento del TEV en la población pediátrica, la duración del tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia

Dosis omitidas en adultos y pacientes pediátricos

Si se omite una dosis de la mañana, se debe tomar inmediatamente en cuanto se tenga consciencia de ello; se puede tomar junto con la dosis de la noche. Si se omite una dosis de la noche, solo se puede tomar durante esa misma noche; el paciente no debe tomar dos dosis a la mañana siguiente. Al día siguiente, el paciente debe continuar con la toma de la dosis regular dos veces al día según lo recomendado.

Cambio de tratamiento

El cambio de tratamiento de anticoagulantes parenterales a apixabán (y viceversa) se puede hacer en la siguiente dosis programada (ver Interacciones). Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

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

Se debe interrumpir el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con apixabán cuando el RIN sea < 2 .

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

Se debe continuar con la administración de apixabán durante al menos 2 días después de empezar el tratamiento con AVK.

Después de 2 días de administración conjunta de apixabán con AVK, se debe medir el RIN antes de la próxima dosis programada de apixabán. Se debe continuar con la administración conjunta de apixabán y AVK hasta que el RIN sea ≥ 2 .

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

En prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP no es necesario ajustar la dosis.

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

Insuficiencia renal:

En pacientes adultos con insuficiencia renal leve o moderada aplican las siguientes recomendaciones:

- Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de dosis.
- Para la prevención del ACV 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 (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones:

- Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla,

para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixabán 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 apixabán, de 2,5 mg dos veces al día.

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

Según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve o moderada. El tratamiento con apixabán no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática:

El uso de apixabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado.

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 estos pacientes.

Los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato piruvato transaminasa (GPT)/glutamato oxalacetato transaminasa (GOT) > 2 x límite superior de lo normal [LSN] o bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe usar apixabán con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con apixabán, se debe medir la función hepática.

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Peso corporal:

En la prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP no es necesario ajustar la dosis.

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

La administración pediátrica de apixabán se basa en una pauta posológica de dosis fijas por niveles de peso corporal

Género:

No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes sometidos a ablación por catéter (FANV):

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

Pacientes sometidos a cardioversión:

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

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

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

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

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

recomendaciones establecidas en las guías de tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

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

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

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de apixabán en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad en otras indicaciones diferentes al tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y en la prevención del TEV recurrente. No se dispone de datos en neonatos ni para otras indicaciones. Por tanto, no se recomienda el uso de apixabán en neonatos y en pacientes pediátricos de 28 días hasta menos de 18 años de edad para indicaciones distintas al tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de apixabán en niños y adolescentes menores de 18 años de edad para la indicación de prevención de tromboembolismos. Los datos actualmente disponibles sobre la prevención de tromboembolismos están descritos en propiedades farmacológicas, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.

Apixabán se debe tragar con agua, acompañado o no de alimentos.

Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, 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 apixabán 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 apixabán 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 clínicamente relevante.
- 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 grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas (UHF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver Interacciones), 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

Riesgo de hemorragia

Como en el caso de otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman apixabán y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda usar con precaución en situaciones clínicas que aumentan el riesgo de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de apixabán si se produce hemorragia grave.

Aunque el tratamiento con apixabán 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 apixabán permita ayudar en la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

Está disponible para adultos un agente reversor específico (andexanet alfa)

que inhibe el efecto farmacodinámico de apixabán. No obstante, no se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (consultar la información de prescripción de andexanet alfa). También puede considerarse la transfusión de plasma congelado fresco, la administración de concentrados de complejo protrombínico (CCPs) o factor VIIa recombinante. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CCP de 4-factores para revertir el sangrado en pacientes pediátricos y adultos que han recibido apixabán.

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia

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

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

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

Después de una cirugía, el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria junto con apixabán 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 apixabán.

En pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixabán, de un 1,8% al año a un 3,4% al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año.

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

del 16,4% por año al 33,1% por año.

En pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor, clasificado según ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) para apixabán (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

En un estudio pediátrico no se notificaron eventos de sangrado clínicamente importantes en los 12 pacientes tratados de forma concomitante con apixabán y ≤ 165 mg de AAS diarios.

Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ACV isquémico agudo

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

Pacientes con prótesis valvulares cardíacas

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

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con válvulas cardíacas protésicas, por tanto, no se recomienda su uso.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

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

Cirugía y procedimientos invasivos

El uso de apixabán 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.

Apixabán 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 uso de apixabán debe reiniciarse tan pronto como sea posible, 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 apixabán.

Interrupción temporal

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

Punción lumbar o anestesia raquídea/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 a largo plazo 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 apixabán. El riesgo puede aumentar también con la punción epidural o raquídea traumática o repetida. La aparición de signos y síntomas de deterioro neurológico debe

ser estrictamente monitoreado (p. ej., entumecimiento o debilidad de las piernas, disfunción del intestino o la vejiga). Ante cualquier deterioro neurológico, se requerirá diagnóstico y tratamiento urgente. 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 apixabán con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de que exista dicha necesidad y de acuerdo con los datos de farmacocinética, debe transcurrir un intervalo de 20 a 30 horas (es decir, 2 veces la vida media) entre la última dosis de apixabán y la extracción del catéter, y se debe omitir al menos una dosis antes de retirar el catéter. La siguiente dosis de apixabán 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 apixabán ante la presencia del bloqueo neuraxial.

No hay datos disponibles sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuroaxial en pacientes pediátricos durante el tratamiento con apixabán. En tales casos, debe interrumpirse el tratamiento con apixabán y considerar un anticoagulante parenteral de acción corta.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar

El uso de apixabán 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 apixabán en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo

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

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

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

No se dispone de datos clínicos de pacientes pediátricos que hayan recibido tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp.

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

El uso concomitante de apixabán 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 apixabán. En un estudio clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixabán junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixabán.

En los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto de CYP3A4 como de la P-gp se aplica 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, apixabán se debe usar con precaución.
- Para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar apixabán ya que la eficacia se puede ver comprometida.

No se dispone de datos clínicos de pacientes pediátricos que hayan recibido tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp.

Cirugía de fractura de cadera

No se ha estudiado apixabán en estudios clínicos con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos

pacientes. Por lo tanto, no se recomienda apixabán en estos pacientes.

PRECAUCIONES

Pacientes con insuficiencia renal

- Adultos

Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixabán 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, apixabán 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 grave (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 apixabán, 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 apixabán no está recomendado.

- Pacientes pediátricos

No se ha estudiado a los pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave por lo que no deben recibir apixabán.

Pacientes de edad avanzada

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

También, la administración conjunta de apixabán 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

En adultos con un bajo peso corporal (≤ 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

No se recomienda su utilización 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 x LSN) o bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN. Por lo tanto, apixabán debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con apixabán, se debe medir la función hepática.

No se ha estudiado apixabán en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Excipientes

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

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

Parámetros de laboratorio

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

Interacciones

Inhibidores de CYP3A4 y P-gp:

La administración concomitante de apixabán con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC medio de apixabán y un aumento de 1,6 veces en la $C_{\max}$ media de apixabán.

No se recomienda el uso de apixabán 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).

Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (por ejemplo, amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, verapamilo, y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixabán en administración concomitante con inhibidores no potentes de CYP3A4 y/o la P-gp.

Inductores de CYP3A4 y P-gp:

La administración concomitante de apixabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54% y 42% en el AUC medio y en la $C_{\max}$, respectivamente. La administración concomitante de apixabán con inductores potentes de CYP3A4 y a P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede causar una disminución en la concentración plasmática de apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, apixabán 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 apixabán para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, ya que la eficacia se puede ver comprometida.

Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria, ISRS/IRSN y AINEs:

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando se administre

heparina no fraccionada a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.

La administración combinada de enoxaparina con apixabán genera un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa.

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

La administración concomitante con clopidogrel, o clopidogrel y AAS, o prasugrel no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin apixabán. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, RIN, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixabán solo.

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

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

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

En un estudio en pediatría no se notificaron eventos de sangrado clínicamente importantes en los 12 pacientes tratados de forma concomitante con apixabán y ≤ 165 mg de AAS diarios.

Otros tratamientos concomitantes:

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró apixabán con atenolol o famotidina.

Efecto de apixabán sobre otros medicamentos:

Los ensayos *in vitro* de apixabán no mostraron ningún efecto inhibitor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) y mostraron un bajo efecto inhibitor sobre la actividad del CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes.

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

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

Carbón activado:

La administración de carbón activado reduce la exposición a apixabán,

Población pediátrica:

No se han realizado estudios de interacción en pacientes pediátricos.

Los datos de interacciones mencionados anteriormente se obtuvieron en adultos y se deben tener en cuenta las advertencias descriptas anteriormente para la población pediátrica.

Embarazo

No existen datos sobre el uso del apixabán 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 apixabán durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna

Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixabán se excreta en la leche. No se puede excluir un riesgo en lactantes.

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas frecuentes en los estudios clínicos publicados en relación al uso de apixabán para la prevención y tratamiento del TEV, y pacientes con FANV fueron: hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas.

En la tabla 5 se presentan las reacciones adversas según la clasificación de sistemas y órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 5: Reacciones adversas para todas sus indicaciones

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad, edema alérgico, anafilaxia†, prurito
	No conocida	Angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Hemorragia cerebral*
Trastornos oculares	Frecuentes	Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragias, hematomas, hipotensión (incluyendo hipotensión

		durante la intervención)
	Poco frecuentes	Hemorragia intra-abdominal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis
	Poco frecuentes	Hemoptisis
	Raras	Hemorragia del tracto respiratorio
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, hemorragia gastrointestinal, hemorragia de boca, hemorragia rectal, sangrado gingival
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal, hematoquecia
	Raras	Hemorragia retroperitoneal
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Gamma glutamil transferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada
	Poco frecuentes	Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Alopecia
	Muy raras	Eritema multiforme
	No conocida	Vasculitis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Hemorragia muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Hematuria
	No conocida	Nefropatía relacionada con anticoagulantes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital§
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Sangrado en el sitio quirúrgico
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Sangre oculta en heces positiva
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Hematoma
	Poco frecuentes	Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de incisión (incluyendo hematoma en el lugar de incisión), hemorragia quirúrgica, hemorragia traumática
* El término “Hemorragia cerebral” engloba todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (por ejemplo, ACV hemorrágico o hemorragia del putamen, hemorragia		

cerebelar, o hemorragias intraventriculares o subdurales).

‡ Incluye reacción anafiláctica, hipersensibilidad a fármaco e hipersensibilidad.

§ Incluye sangrado menstrual intenso, hemorragia intermenstrual y hemorragia vaginal.

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

Población pediátrica

La seguridad de apixabán se ha investigado en un estudio clínico fase I y en tres estudios clínicos fase II/III que incluían 970 pacientes. De estos pacientes, 568 pacientes recibieron una o más dosis de apixabán durante una exposición total media de 1, 24, 331 y 80 días, respectivamente. Los pacientes recibieron dosis ajustadas al peso de una formulación de apixabán adecuada a la edad.

En general, el perfil de seguridad de apixabán en pacientes pediátricos de 28 días hasta < 18 años de edad fue similar al de los adultos y normalmente coherentes entre los diferentes grupos pediátricos de edad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes pediátricos fueron epistaxis y hemorragia vaginal anormal (ver el perfil y las frecuencias de las reacciones adversas por indicación en la Tabla 5).

Se notificaron con más frecuencia epistaxis (muy frecuente), hemorragia vaginal anormal (muy frecuente), hipersensibilidad y anafilaxia (frecuente), prurito (frecuente), hipotensión (frecuente), hematoquecia (frecuente), aspartato aminotransferasa elevada (frecuente), alopecia (frecuente) y hemorragia post-procedimiento (frecuente) en pacientes pediátricos que en adultos tratados con apixabán, pero en la misma categoría de frecuencia que los pacientes pediátricos del grupo de tratamiento de referencia; la única excepción fue la hemorragia vaginal anormal, que se notificó como frecuente en el grupo de tratamiento de referencia. En todos los casos, salvo en uno, se notificaron elevaciones de las transaminasas hepáticas en los pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia concomitante para una neoplasia maligna subyacente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Cualquier notificación de reacciones adversas, aunque

estas sean conocidas, puede contribuir a detectar problemas relacionados con el uso de los medicamentos. Se invita a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través del siguiente enlace <https://adium.creoscro.com/Safety/PublicGeneral> y/o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente enlace: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos>

SOBREDOSIFICACIÓN

Una sobredosis con apixabán puede producir un riesgo más elevado de sangrado. En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostasis quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado, o administración de un agente que revierta el efecto de los inhibidores del factor Xa).

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

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

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

Para situaciones donde se necesite revertir la anticoagulación debido a una situación amenazante para la vida o a sangrado incontrolado, está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa. También puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) o factor VIIa recombinante. Al final de la infusión fue evidente la

reversión de los efectos farmacodinámicos de apixabán, tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, alcanzándose los valores basales a las 4 horas tras iniciarse una infusión de 30 minutos de un CPP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CPP de 4-factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido apixabán. Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixabán. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

No se ha establecido ningún agente reversor específico (andexanet alfa) que inhiba el efecto farmacodinámico de apixabán en la población pediátrica (consultar la ficha técnica de andexanet alfa). También puede considerarse la transfusión de plasma congelado fresco o la administración de CCPs o factor VIIa recombinante.

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos de 2,5 mg y de 5 mg.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 59.543

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: ____/____/____



LUZKO Belen Alejandra
CUIL 27343823083

APIXABAN_EMA_ABRIL 2025_PROSP_ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2025-57019401 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.