



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

APIXABAN

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa.
Código ATC: B01AF02

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Apixaban es un inhibidor oral reversible, directo y selectivo del factor Xa libre y unido al coágulo, no tienen efectos directos sobre la agregación plaquetaria, sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina.

Efectos farmacodinámicos

Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixaban prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (PT), INR y el tiempo de tromboplastina parcial activado (PTT_a).

3.2. Farmacocinética

Absorción:

La biodisponibilidad absoluta de Apixaban es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg. Se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) 3 a 4 horas después de tomar el comprimido.

Apixaban muestra una farmacocinética lineal con incrementos proporcionales a la dosis cuando se administra a dosis orales de hasta 10 mg. Con dosis mayor o igual a 25 mg, Apixaban presenta una absorción limitada por la disolución, con biodisponibilidad reducida.

Los parámetros de exposición de Apixaban muestran una variabilidad entre baja y moderada que se refleja en una variabilidad intra e intersujeto de ~20% CV y ~30% CV, respectivamente.

La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Distribución:

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

Biotransformación y eliminación:

Apixaban tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis de Apixaban administrada en humanos se recuperó aproximadamente el 25% como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. La excreción renal de Apixaban supone aproximadamente el 27% del aclaramiento total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y no clínicos, respectivamente.

Apixaban tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 L/h y una vida media de aproximadamente 12 horas.

Las principales rutas de biotransformación son O-demetilación e hidroxilación en la fracción 3- oxopiperidinil. Apixaban es metabolizado principalmente por el CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. Apixaban en forma inalterada es el compuesto más importante relacionado con el fármaco en el plasma humano y no hay presencia de metabolitos activos circulantes.

Insuficiencia renal:

Se observó un aumento de la exposición de Apixaban correlacionado con la disminución de la función renal, en insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51-80 mL/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 mL/min), o grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min), las concentraciones plasmáticas de apixaban (AUC) aumentaron el 16, 29 y 44 % respectivamente, comparado con personas con aclaramiento de creatinina normal.

Insuficiencia hepática:

En Insuficiencia hepática leve, con una puntuación de Child Pugh A, con insuficiencia hepática moderada, con una puntuación de Child Pugh B una dosis única de 5 mg de Apixaban se vio alterada. Los cambios en la actividad anti-factor Xa e INR fueron comparables entre los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada (más de 65 años) presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente un 32% superiores y sin diferencia en Cmax.

Raza, edad, sexo:

La exposición a Apixaban fue aproximadamente un 18% más alta en mujeres que en hombres, y no mostraron diferencias perceptibles en la farmacocinética de Apixaban entre individuos Blancos/Caucásicos, Asiáticos y Negros/Afroamericanos. La exposición a Apixaban en individuos con peso corporal de 65 a 85 kg, el peso corporal >120 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más





baja y el peso corporal <50 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más alta.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, a partir de los ensayos convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, fertilidad y desarrollo embrionario fetal, y toxicidad en animales juveniles.

4. INDICACIONES

Prevención de trombosis venosa: en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Prevención de la apoplejía y la embolia sistémica: en fibrilación auricular no valvular.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

Prevención de la trombosis venosa profunda y prevención del embolismo pulmonar recurrente.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos:

Prevención de Trombosis venosa: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla: 2,5 mg por vía oral dos veces al día. La dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía. La duración del tratamiento en pacientes operados de cadera es de 32 a 38 días, y en pacientes que se someten a cirugía de reemplazo de rodilla, la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

Prevención de la apoplejía y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular: La dosis recomendada es 5 mg por vía oral dos veces al día.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar a la posología adultos: 10 mg cada 12 horas por 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día al menos 6 meses.

Prevención de la trombosis venosa profunda y prevención del embolismo pulmonar recurrente a la posología adultos: 2.5 mg cada 12 horas luego de completar 6 meses del tratamiento. La duración del tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento.





En pacientes con al menos 2 de las características siguientes, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual a 60 kg o creatinina sérica mayor o igual a 1,5 mg/L, la dosis recomendada es 2,5 mg dos veces al día.

5.2. Dosis máxima

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

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

- Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de dosis;

-Para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica mayor o igual 1.5 mg/dL (133 micromoles/L) asociada a edad mayor o igual 80 años o peso corporal menor o igual 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, Apixaban se debe usar con precaución;

-Para la prevención del ictus 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 aclaramiento de creatinina < 15 mL/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto Apixaban no está recomendado.

Insuficiencia hepática:

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

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato oxalacetato transaminasa (GOT)/glutamato piruvato transaminasa (GPT) > 2 x LSN o bilirrubina total \geq 1,5 x LSN. Por tanto, Apixaban





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

Peso corporal

Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis.

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

Sexo

No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes de edad avanzada

Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No se requiere ajuste de dosis.

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

Cardioversión (FANV): Los pacientes pueden continuar con Apixaban mientras están siendo cardiovertidos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Apixaban en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Apixaban debe ingerirse con agua, con o sin 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 zumo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral. Como alternativa, los comprimidos de Apixaban se pueden triturar y disolver en 60 mL de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica.

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)





Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: Anemia.

Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas Frecuentes, hemorragia gastrointestinal, sangre oculta en heces, hematoquecia.

Raras: Hemorragia rectal, sangrado gingival, hemorragia retroperitoneal.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Hematuria.

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: Taquicardia, hemorragias, hematomas, hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención), hemorragia intra-abdominal.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos, cefalea.

Raras: Hemorragia cerebral.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Epistaxis.

Raras: Hemoptisis, hemorragia del tracto respiratorio.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Hemorragia muscular y hemorragia post-quirúrgica muscular.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción cutánea.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Prurito.

Raras: Hipersensibilidad, edema alérgico, anafilaxis

Trastornos oculares

Raras: Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital.





Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Sangrado en el sitio quirúrgico.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: Hematoma.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Aumento de bilirrubina sanguínea, aumento de GGT, LDH, ALT, AST.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se recomienda el uso de Apixaban en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como los antimicóticos azólicos (ejemplo: Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol y Posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH como Ritonavir, debido al aumento hasta 2 veces el AUC y 1,6 veces la Cmax de Apixaban.

Los principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la Pgp, por ejemplo, Diltiazem, Naproxeno, Amiodarona, Verapamilo, y Quinidina, pueden producir aumento en menor grado en la concentración plasmática de Apixaban.

La administración concomitante de Apixaban con Rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54% y 42% en el AUC medio y en la Cmax, respectivamente. El uso concomitante de Apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede causar una disminución en la concentración plasmática de Apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, Apixaban se debe utilizar con precaución para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

No se recomienda 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 Pgp, ya que la eficacia se puede ver comprometida.

Debido al aumento del riesgo de sangrado, no es recomendable el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Apixaban se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con AINEs (incluyendo Acido Acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. No se recomienda el uso concomitante de Apixaban con medicamentos asociados con sangrados graves, como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, Tienopiridinas (por ejemplo, Clopidogrel), Dipyridamol, Dextrano, y Sulfinpirazona. La administración de carbón activado reduce la exposición a Apixaban.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Como con otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes en tratamiento con Apixaban que muestren cualquier signo de sangrado.

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

Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia como: Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos, hipertensión arterial grave y no controlada, enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa, ulceraciones gastrointestinales recientes, retinopatía vascular, hemorragia intracraneal o intracerebral reciente, intervención quirúrgica cerebral, vertebral u oftalmológica, pacientes con disfunción renal grave ($\text{CrC} < 30 \text{ mL / min}$).

8.2. Embarazo

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

8.3. Lactancia

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

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con Apixaban. En caso de ser imprescindible





su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Apixaban o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

En pacientes con hemorragia activa clínicamente significativa (por. ej.: hemorragia intracraneal, hemorragia digestiva existente o reciente, presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales).

En pacientes con enfermedad hepática significativa que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (Enoxaparina, Dalteparina, etc.), derivados de heparinas (Fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (Warfarina, Rivaroxaban, Dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Una sobredosis de Apixaban puede producir un riesgo elevado de sangrado.

En los ensayos clínicos controlados, dosis por vía oral a individuos sanos 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.

10.2. Tratamiento

No se dispone de un antídoto para Apixaban.

La administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de Apixaban.

En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado.

Se debe considerar la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostasis quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Si el sangrado pone en peligro la vida del paciente y no se puede controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) ó factor VIIa recombinante. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

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

Es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de Apixaban.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral

INDICACION Y POSOLOGIA: A Juicio del Facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

