

Ixipen

Apixaban

Vía oral

Comprimidos recubiertos 2,5 y 5 mg

Fórmulas
Ixipen 2,5 Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Apixaban 2,5000 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 50,2500 mg; Celulosa microcristalina 41,0000 mg; Croscarmelosa sódica 4,0000 mg; Lauril sulfato de sodio 1,0000 mg; Estearato de magnesio 1,2500 mg; Óxido de hierro amarillo (CI N.º 77492), 0,1000 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 3,0135 mg; Dióxido de titanio 1,4455 mg; Triacetina 0,4410 mg.
Ixipen 5 Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Apixaban 5,00 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 100,50 mg; Celulosa microcristalina 82,00 mg; Croscarmelosa sódica 8,00 mg; Lauril sulfato de sodio 2,00 mg; Estearato de magnesio 2,50 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 6,15 mg; Dióxido de titanio 2,95 mg; Triacetina 0,90 mg.

Acción terapéutica

Agente antitrombótico, inhibidor directo del Factor Xa de la coagulación.

Código ATC: B01AA02

Indicaciones

Ixipen está indicado para:

- 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, con uno o más factores de riesgo, tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad igual o mayor a 75 años; hipertensión arterial; insuficiencia cardíaca sintomática (Clase 2 o mayor en la 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

Apixaban es un inhibidor altamente selectivo, reversible, directo del Factor Xa, biodisponible a nivel oral. No requiere antrombina III para la actividad antitrombótica. Apixaban inhibe el Factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad de protrombinaas. Apixaban no tiene efecto directo en la agregación plaquetaria, pero inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el Factor Xa, Apixaban impide la generación de trombina y el desarrollo de trombos. Estudios en animales, Apixaban ha demostrado eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis arterial y venosa, en dosis que preservaban la hemostasia. La inhibición del Factor Xa, Apixaban prolonga los parámetros de las pruebas de coagulación, tales como el tiempo de protrombina, el RIN y el tiempo de trombolitiasis parcial activada. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación con las dosis terapéuticas previstas, son pequeños y están sujetos a gran variabilidad. No se recomienda basar en ellos la evaluación de los efectos farmacodinámicos del Apixaban. En ensayos de generación de trombina, Apixaban reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano. Apixaban muestra también actividad anti-Factor Xa, como se observó en la reducción de la actividad enzimática del Factor Xa en varios kits comerciales anti-Factor Xa, sin embargo, los resultados difieren entre los kits. La actividad anti-Factor Xa guarda una estrecha relación directa, lineal con la concentración plasmática del Apixaban, de modo que alcanza valores máximos cuando Apixaban alcanza sus concentraciones 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.
Farmacocinética:

Absorción: Apixaban se absorbe rápidamente por vía oral y la C_{max} se observa alrededor de las 3-4 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 50% para una dosis de 10 mg. La ingesta de alimentos no afecta el ABC ni la C_{max} de Apixaban a la dosis de 10 mg, por lo que los comprimidos de Apixaban se pueden ingerir con o sin alimentos. Apixaban muestra una farmacocinética lineal con aumentos proporcionales de la dosis, en la exposición a dosis orales hasta 10 mg. A dosis igual o mayor de 2,5 mg, se observa una absorción limitada por la disolución de Apixaban, con la consecuente reducción de la biodisponibilidad. La exposición de Apixaban muestra una baja a moderada variabilidad intra e inter sujeto. La exposición de Apixaban, luego de la administración oral de 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, es comparable a la administración de 2 comprimidos enteros de 5 mg por vía oral. Se observó que la administración oral de 2 comprimidos triturados de 5 mg cada uno, en 30 g de puré de manzana, la C_{max} y el ABC fueron de 21% y 16% inferior, respectivamente, en comparación con la administración oral de 2 comprimidos enteros de 5 mg. Esta reducción en la exposición de Apixaban, no resulta clínicamente significativo.

La administración por sonda nasogástrica de un comprimido de 5 mg de Apixaban disuuelto en 60 ml de glucosa al 5% en agua, la exposición es similar a la de individuos sanos que recibieron una dosis única de 5 mg de Apixaban comprimidos. Distribución: La unión a proteínas de Apixaban es de alrededor del 87%, y el volumen de distribución es de 21 litros aproximadamente. Metabolización y eliminación: Apixaban tiene una vida media de alrededor de 12 horas.

Apixaban es metabolizado principalmente mediante el CYP3A4, y en menor medida por el CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. La O-desmetilación y la hidroxilación en la fracción 3-oxopiperidilino son los sitios principales de biotransformación. El Apixaban intacto, es el principal componente hallado en el plasma humano sin metabolitos activos circulantes. Apixaban es un sustrato débil de las proteínas de transporte P-gp y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). Apixaban se elimina por diferentes vías. Alrededor del 25% se recuperó en la forma de metabolitos, en su mayor parte en las heces. La eliminación renal, corresponde al 27% de la depuración total. Se observaron también restos de Apixaban en la excreción biliar e intestinal.

Poblaciones especiales: Género: La exposición de Apixaban fue, aproximadamente, un 18% mayor en mujeres que en varones. Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del ABC, 32 % más altos y sin diferencias en la C_{max}.

Eficiencia: No se observaron diferencias intrínsecas clínicamente relevantes entre los pacientes caucásicos, afroamericanos y originarios asiáticos, en cuanto a las pruebas farmacocinéticas o farmacodinámicas.
Peso corporal: En comparación con sujetos de 65 a 85 kg, pacientes de más de 120 kg, tuvieron una exposición aproximadamente 30% menor de Apixaban; y sujetos de menos de 50 kg, la exposición a Apixaban, es 30% mayor.
Disfunción renal: La C_{max} de Apixaban no se vio afectada en la disfunción renal.

La exposición de Apixaban se vio incrementada en correlación con la disminución de la función renal. El ABC se incrementó un 16%, 29% y un 44% en los casos de insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 51-80 ml / min), insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml / min) y en la insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 15-29 ml / min), respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal.

La disfunción renal no tuvo efecto evidente en la relación entre la concentración plasmática de Apixaban y la actividad anti-Factor Xa. En pacientes con insuficiencia renal terminal, el ABC de Apixaban se incrementó en un 36% en relación con sujetos con función renal normal, cuando se administró una dosis de 5 mg de Apixaban inmediatamente después de la hemodilísis. La hemodilísis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de Apixaban 5 mg, disminuyó en un 14% el ABC en estos pacientes con insuficiencia renal terminal. Por lo tanto, es poco probable que la hemodilísis sea efectiva para manejar la sobredosis de Apixaban.

Posología y forma de administración

Adultos: 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, administrada dos veces al día.
Prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular: La dosis recomendada de Apixaban es de 5 mg por vía oral, administrada dos veces al día.
Reducción de dosis: La dosis recomendada de Apixaban es de 2,5 mg, administrada dos veces al día, para pacientes con fibrilación auricular no-valvular y al menos dos de las siguientes características: Edad igual o mayor a 80 años, peso corporal igual o menor a 60 kg o creatinina sérica igual o mayor a 1,5 mg / dl (133 micromoles/l).
La duración del tratamiento es de 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 de la EP, es de 10 mg por vía oral, administrada dos veces al día, durante los primeros 7 días, seguida de 5 mg dos veces al día. Según las guías médicas disponibles, la duración corta del tratamiento (como mínimo 1 mes) de los pacientes con riesgo de nuevo tratamiento (por ejemplo: Cirugía reciente, traumatismo, inmovilización). La dosis recomendada de Apixaban para la prevención de las recurrencias de TVP y de la EP, es de 2,5 mg, por vía oral, administrada dos veces al día. Cuando está 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 y con otro anticoagulante, tal como se indica en la tabla a continuación:

	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
	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 se debe individualizar en cada caso, luego de evaluar el beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

Forma de administración

Via oral: Los comprimidos de Ixipen se deben tragar con agua, con o sin los alimentos. Es posible triturar los comprimidos y disolverlos con agua, o glucosa al 6%, o jugo de manzana, o mezclarlo con alimentos blandos (como puré de manzana), y administrarlos inmediatamente, en aquellos pacientes con dificultad al tragar. El comprimido de **Ixipen** puede ser triturado y disuelto en 60 ml de agua o glucosa al 6% y administrarse inmediatamente por sonda nasogástrica.

Óvulo de dosis: En caso de óvulo en la toma de una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente la dosis olvidada y luego continuar con la dosis siguiente a la hora programada. La dosis no se debe duplicar para compensar una dosis olvidada.
Administración de alimentos: Se puede realizar cambio de tratamiento de anticoagulantes parenterales a Apixaban y viceversa en la práctica de su programación. Estos medicamentos no deben ser administrados simultáneamente.

Cambio de tratamiento de antagonistas de la vitamina K a **Ixipen:** Cuando se cambie de tratamiento de un antagonista de la vitamina K a **Ixipen**, se debe discontinuar el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con antagonistas de la vitamina K e iniciar el tratamiento con **Ixipen** cuando el RIN (Rango Internacional Normalizado) sea menor a 2.

Cambio de tratamiento de **Ixipen** a antagonistas de la vitamina K: Cuando se cambie de tratamiento de **Ixipen** a un antagonista de la vitamina K, continuar con la administración de **Ixipen** durante al menos dos días después de comenzar el tratamiento con el antagonista de la vitamina K. Después de 2 días de coadministración de **Ixipen** con el antagonista de la vitamina K, se debe realizar una medición del RIN antes de la próxima dosis programada de **Ixipen**. Continuar con la coadministración de **Ixipen** y el antagonista de la vitamina K hasta que el RIN sea igual o mayor a 2.

Información adicional

Pacientes con disfunción hepática: **Ixipen** está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado relevante.

No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B), y no se necesitan ajustes

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B), y no se necesitan ajustes de la dosis en estos pacientes.

Utilizar con precaución en pacientes que muestran valores x 2 o mayor, los valores normales de las enzimas hepáticas (alanoíno aminotransferasa ALT / aspartato transaminasa AST), o valor de la bilirrubina total igual o mayor a 1,5 del normal.

Se debe evaluar la función hepática antes de comenzar el tratamiento con **Ixipen**.

Pacientes con disfunción renal: En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones: 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 el ajuste de la dosis.

Para la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular, y creatinina sérica igual o mayor a 1,5 mg / dl (133 micromoles/l) asociada a edad igual o mayor de 80 años o peso corporal igual o menor de 60 kg, es necesario reducir la dosis como se describe más arriba. 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 utilizar con precaución.

Para la prevención del ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular, los pacientes deben recibir una dosis menor de Apixaban, de 2,5 mg dos veces al día.

Dado que no existe experiencia clínica en pacientes con clearance de creatinina menor a 15 ml / min. o en pacientes sometidos a diálisis, no se recomienda Apixaban en esta población.

Peso corporal: No se necesitan ajustes de la dosis de Apixaban en los casos de prevención del TEV, prevención/tratamiento de las recurrencias de TVP y EP.

En los casos de fibrilación auricular no-valvular, no se requieren ajustes de dosis, excepto en los casos que se cumplan los criterios de "reducción de dosis" descriptos anteriormente.

Género: No es necesario el ajuste de dosis en caso de varones y mujeres.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario el ajuste de la dosis de Apixaban en los casos de prevención del TEV y de la prevención/tratamiento de las recurrencias de TVP y EP.

En los casos de fibrilación auricular no-valvular, no se requieren ajustes de dosis de Apixaban, excepto en los casos que se cumplan los criterios de "reducción de dosis" descriptos anteriormente.

Pacientes sometidos a cardioversión: El tratamiento con Apixaban se puede iniciar o continuar en pacientes con fibrilación auricular no-valvular que requieran cardioversión.

En pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, deben administrarse al menos 5 dosis de Apixaban 5 mg dos veces al día, antes de la cardioversión (2,5 mg dos veces al día en pacientes que cumplen las condiciones de "reducción de dosis" descriptos anteriormente), para asegurar una anticoagulación adecuada.

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" descriptos anteriormente. La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la 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 se deben tomar teniendo en cuenta las recomendaciones establecidas en las guías de tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Población pediátrica: No se ha establecido la eficacia y seguridad de Apixaban en pacientes menores de 18 años de edad.

Contraindicaciones

- Ixipen** está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a Apixaban o a cualquier excipiente de la formulación.
- Pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa.
- Pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado relevante.
- Lesión o patología que suponga un riesgo significativo de sangrado mayor, como ser, por ejemplo: Úlcera gastrointestinal activa o reciente; neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; cirugía de cerebro, espinal u oftálmica reciente; hemorragia intracranal reciente; sospecha o diagnóstico de várices esofágicas; malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; anomalías vasculares intraspiнаles o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante, por ejemplo: Heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento a o desde Apixaban, o cuando se administre HNF a las dosis necesarias, para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Advertencias y precauciones

Recomendaciones generales y precauciones de uso:

- La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo tromboítico y hemorrágico de cada paciente.
- 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 con frecuencia, evaluar el cumplimiento del tratamiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (por ejemplo: Aparición de sangrados y/u 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.).
- Advertir a los 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 persona de la salud, que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, al momento 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. Que las inyecciones subcutáneas e intravenosas, no producen dichas complicaciones.
- No prescribir anticoagulantes orales en forma conjunta con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.
- Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración no se interrumpe en caso de presentar hemorragia.

Riesgo de hemorragia: Apixaban, como otros anticoagulantes, se debe emplear con precaución ante la aparición de cualquier signo de sangrado y en situaciones clínicas que puedan incrementar el riesgo de hemorragias. Se deberá interrumpir la administración de **Ixipen** si se produce una hemorragia grave.

Aunque el tratamiento con Apixaban no requiere un monitoreo rutinario de su exposición, una evaluación cuantitativa del anti-Factor Xa calibrado, puede ser útil para conocer la exposición a Apixaban y permitir ayudar en la toma de decisiones clínicas, por ejemplo: Sobredosis o riesgo de emergencia.

En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que realicen la hemostasia: Debido al riesgo aumentado de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

El uso concomitante de Apixaban con agentes antiplaquetarios incrementa el riesgo de sangrado.

Utilizar con precaución en pacientes que reciban tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs), o antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico.

No se recomienda el uso concomitante de Apixaban con otros inhibidores de la agregación plaquetaria, después de una cirugía. En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que realicen el monto o doble terapia de fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios frente a los potenciales riesgos antes de coadministrar este tratamiento con Apixaban.

Un estudio clínico, en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante con ácido acetilsalicílico, incrementó la tasa de sangrado mayor con respecto a las de Apixaban de 1,8%, a 3,4% al año, e incrementó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al 4,6% al año.

Un estudio realizado en pacientes de alto riesgo con comorbilidades cardíacas y no cardíacas, tras un síndrome coronario agudo que recibieron ácido acetilsalicílico solo o en combinación con clopidogrel, se observó un incremento significativo del riesgo de sangrado mayor para Apixaban del 5,13% al año, en comparación con el placebo que fue de 2,04% al año.

Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ACV isquémico agudo: Existe experiencia limitada del uso de Apixaban con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ACV isquémico agudo en pacientes quienes recibieron Apixaban.

Pacientes con prótesis valvulares cardíacas: Dado que no se ha estudiado la eficacia y seguridad de Apixaban en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, con o sin fibrilación auricular, no se recomienda el uso de **Ixipen** en esta población.

Cirugía y procedimientos invasivos: **Ixipen** se debe discontinuar 48 horas previo a una cirugía electiva o cualquier procedimiento invasivo que conlleve un riesgo de sangrado moderado o elevado.

Ixipen se debe discontinuar 24 horas previo a una cirugía electiva o cualquier procedimiento invasivo que conlleve un riesgo de sangrado bajo.

Si no puede retrasarse la cirugía o los procedimientos invasivos, se deben tomar las precauciones apropiadas, considerando el riesgo incrementado de sangrado. Este riesgo de sangrado se debe sopesar con respecto a la urgencia de la intervención quirúrgica. El tratamiento con Apixaban debe reiniciarse tan pronto como sea posible tras el procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo amerite y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Interrupción temporal: La interrupción de anticoagulantes, incluyendo Apixaban, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos que conlleven un riesgo de sangrado moderado o elevado, debe ser evitada. Si el paciente requiere cirugía con Apixaban, se debe discontinuar temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible. Punción o anestesia raquídea o epidural: Cuando se emplea anestesia neuaxial (anestesia raquídea o epidural) o se realiza punción raquídea (lumbar) o epidural, los pacientes tratados con agentes antrombóticos 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 postoperatorio 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 anestesia raquídea o epidural. El riesgo puede aumentar también con la punción aguda o raquídea traumática o repetida. La aparición de signos y síntomas de deterioro neurológico debe ser estrictamente monitoreado (por ejemplo: 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 neuaxial, el médico debe ponderar los riesgos y beneficios posibles en pacientes que reciben o recibirán tratamiento anticoagulante con fines de trombolitoflisis.

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, debe transcurrir un intervalo de 20 a 30 horas (es decir, 2 días medios) 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 neurológico es limitada; por lo tanto, se recomienda suma precaución al usar

Apixaban ante la presencia del bloqueo neuronal. Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar. Apixaban no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes que presentan embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables, o que puedan ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Apixaban en estas situaciones clínicas.

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

Pacientes con insuficiencia renal: La limitada cantidad de datos clínicos indica que las concentraciones plasmáticas de Apixaban se incrementan en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml / min), lo que puede llevar a 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, los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 15-29 ml / min) y pacientes que presenten dosis de las siguientes características, creatinina sérica igual o mayor a 1,5 mg / dl (133 micromoles/l), asociada a edad igual o mayor de 80 años o peso corporal igual o menor a 60 kg, deben recibir una dosis menor de 2,5 mg administrados dos veces al día. En pacientes con clearance de creatinina menor de 15 ml / min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica, por tanto Apixaban no está recomendado en esta población.

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: Los pacientes con un peso corporal inferior a los 60 kg, se puede ver incrementado el riesgo de sangrado. Los pacientes con insuficiencia hepática: Apixaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante.

No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B). Apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes que muestren valores x 2 o mayor, los valores normales de las enzimas hepáticas (alanino aminotransferasa ALT / aspartato transaminasa AST), o valor de la bilirrubina total igual o mayor al 1,5 del normal.

Se recomienda evaluar la función hepática antes de comenzar el tratamiento con Apixaban. Cirugía de fractura de cadera: No se recomienda el uso de Apixaban en estos pacientes, ya que no se han realizado estudios para evaluar la eficacia y seguridad del uso de Apixaban en esta población.

Parámetros de laboratorio: Los cambios que se observan en el tiempo de protrombina, RIN y tiempo de trombolastina parcial activada, con las dosis terapéuticas previstas con Apixaban, son pequeños y están sujetos a una gran variabilidad.

Interacción con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la glicoproteína P (P-gp): No se recomienda el uso de Apixaban en pacientes que estén recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (ketocoazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (ritonavir). Estos medicamentos pueden incrementar al doble la exposición al Apixaban o incrementarla aún más ante la presencia de factores adicionales que incrementen la exposición al Apixaban como por ejemplo: La insuficiencia renal grave.

Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la glicoproteína P (P-gp): El uso concomitante de Apixaban con inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan), puede causar una reducción de aproximadamente un 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:

Utilizar Apixaban con precaución en la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, en la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular y en la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

No se debe utilizar Apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP ya que la eficacia se puede ver comprometida. Información acerca de los excipientes: **ixipen** contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Apixaban en mujeres embarazadas. Estudios en animales no indican efectos adversos o indicios de toxicidad. No se recomienda el uso de Apixaban en mujeres embarazadas o lactantes. Lactancia: Se desconoce si Apixaban o sus metabolitos se excretan por la leche materna humana. Estudios en animales, incluyendo ratas, demostraron que Apixaban se secreta por la leche materna.

El médico indicará la interrupción del amamantamiento o suspender el tratamiento o evitar la administración con Apixaban. Uso pediátrico: No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Farmacovigilancia
ixipen se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgo de acuerdo a la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia propuesta por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Interacciones medicamentosas
Inhibidores del CYP3A4 y la P-gp: La administración concomitante de Apixaban con ketocoazol (400 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP3A4 y de la P-gp, incrementó dos veces el ABC media de Apixaban y de 1,6 veces en la C_{max} 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 (por ejemplo: Ketocoazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo: Ritonavir).

En el caso de otros principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (por ejemplo: Diltiazem, naproxeno, claritromicina, miodrona, verapamilo, y quinidina), es de esperar que aumenten o menor grado la concentración plasmática de Apixaban. Por ejemplo: Diltiazem (360 mg una vez al día), aumentó 1,4 veces los valores medios del ABC del Apixaban y aumentó 1,3 veces la C_{max}; naproxeno (500 mg en dosis única), incrementó 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, los valores medios del ABC y la C_{max} de Apixaban; claritromicina (500 mg, dos veces al día), incrementó 1,6 veces y 1,3 veces el ABC medio y la C_{max} de Apixaban respectivamente. No es necesario ningún ajuste de dosis de Apixaban en administración concomitante con inhibidores no considerados potentes del CYP3A4 y/o la P-gp.

Inductores del CYP3A4 y la P-gp: La administración concomitante de Apixaban con rifampicina, un inductor potente tanto del CYP3A4 como de la P-gp, mostró una disminución aproximada del 54% ABC y 42% de la C_{max} Apixaban. El uso concomitante de Apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp (por ejemplo: Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan), 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 fibrilación auricular no-valvular 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, ISRS, IRSNs y AINEs: Debido al incremento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante. Después de la administración combinada de enoxaparina (40 mg en dosis única) con Apixaban (5 mg en dosis única), se observó un efecto activo en la actividad anti-Factor Xa.

En la administración conjunta de Apixaban con 325 mg de ácido acetilsalicílico, un efecto activo en la actividad interacciones farmacodinámicas ni farmacodinámicas evidentes. La administración concomitante de Apixaban con 75 mg de clopidogrel, una vez al día, no cambió 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 incrementos importantes 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 incremento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, RIN, y PTTa) fue consistente con los efectos del Apixaban como monoterapia.

Naproxeno (inhibidor de la P-gp), a una dosis de 500 mg, incrementó 1,5 veces el ABC media y 1,6 veces la C_{max} de Apixaban. Incrementos 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 aráquico, ni se observó prolongación del tiempo de sangrado de significancia 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 Apixaban.

Se debe usar Apixaban con precaución cuando se coadministra con ISRSs (inhibidores selectivos de recaptación de serotonina), IRSNs (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina) o AINEs (incluido el ácido acetilsalicílico), porque estos medicamentos generalmente incrementan el riesgo de sangrado. Se informó un incremento significativo en el riesgo de sangrado con la triple combinación de Apixaban, ácido acetilsalicílico y clopidogrel en un estudio clínico con pacientes con síndrome coronario agudo. No se recomienda la coadministración de medicamentos relacionados con sangrado grave y Apixaban, tales como, agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores G_{PIIb/IIIa}, tienopridinas (por ejemplo: Clopidogrel), dipiridamol, dextrano y sulfipirazona. Otros tratamientos concomitantes: La coadministración de Apixaban con atenolol o con famotidina, no mostraron interacciones cinéticas ni dinámicas de relevancia clínica. Los datos muestran que, 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 coadministración de los dos medicamentos, los valores de la ABC media y la C_{max} del Apixaban fueron 15% y 18% más bajos que cuando se administró como monodroga. La administración de 10 mg de Apixaban con 40 mg de famotidina no tuvo efecto en el ABC ni la C_{max} del Apixaban.

Efectos de Apixaban sobre otras drogas: Estudios *in vitro* de Apixaban mostraron ausencia de efecto inhibitorio en la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 y efecto inhibitorio débil en la actividad de CYP2C19 a concentraciones concomitantes: La coadministración de Apixaban con 2,5 mg administrados dos veces al día, no tuvo efecto en Apixaban no indujo a CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4/5 en concentraciones de hasta 20 µM. Por lo tanto, no es de esperar que Apixaban altere la depuración metabólica de los medicamentos coadministrados que metabolizan esas enzimas. El Apixaban no es un inhibidor importante de la P-gp.

Estudios en sujetos sanos no mostraron alteraciones significativas en la cinética de digoxina, naproxeno ni atenolol cuando se coadministraron con Apixaban. Los resultados fueron los siguientes:

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 C_{max} de digoxina. Por lo tanto, Apixaban no inhibe el transporte mediado por P-gp.

Naproxeno: La coadministración de dosis únicas de Apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), no tuvo efecto en el ABC ni la C_{max} de naproxeno.

Atenolol: La coadministración de una dosis única de Apixaban (10 mg) y atenolol (100 mg), no alteró la farmacocinética del atenolol. Carbón activado: La administración de carbón activado reduce la exposición a Apixaban.

Reacciones adversas
Las reacciones adversas de Apixaban se listan a continuación y se las clasifica por órganos y sistemas, y por intervalos de frecuencia, para la prevención de TEV, del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular y para el tratamiento de la TVP y de la EP.

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (igual o mayor a 1/10), frecuentes (igual o mayor a 1/100 a menor a 1/10), poco frecuentes (igual o mayor a 1/1,000 a menor a 1/100), raras (igual o mayor a 1/10,000 a menor a 1/1,000), muy raras (menor a 1/10,000), desconocidas.

Prevenición de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla

Prevenición de ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular, con uno o más factores de riesgo (FAV)

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

Órganos y sistemas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Anemia

Trombocitopenia

Trastornos oculares

Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)

Trastornos gastrointestinales

Náuseas

Hemorragia gastrointestinal

Hematoquecia

Hemorragia hemorroidal

Hemorragia bucal

Hemorragia rectal, sangrado gingival

Hemorragia retroperitoneal

Trastornos generales

Sangrado en el sitio de aplicación de inyecciones

Trastornos hepatobiliares

Prueba de función hepática anormal

Gamma-glutamil transferasa elevada

Alanino aminotransferasa elevada

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad y anafilaxis

Prurito

Complicaciones tras procedimientos terapéuticos, lesiones traumáticas

Hematoma

Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma postoperatorio, 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

Hemorragia traumática	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Estudios complementarios			
Sangre oculta en materia fecal positiva	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia cerebral (incluye ACV hemorrágico o en putamen, hemorragias cerebrales, intraventriculares o subdurales)	Desconocidas	Poco frecuentes	Raras
Trastornos urinarios			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos del tracto respiratorio			
Epiestasis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Desconocidas	Raras	Raras
Trastornos de la piel			
Erupción cutánea	Desconocidas	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos vasculares			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante una intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Desconocidas	Poco frecuentes	Desconocidas

Sobredosificación

No existen antidotos contra Apixaban. Una sobredosis de Apixaban puede incrementar el riesgo de sangrado. Ante la aparición de sangrado, se debe suspender el tratamiento con Apixaban e investigar el origen del mismo. El médico debe considerar el inicio de un tratamiento adecuado, como ser: La hemostasia quirúrgica o la transfusión de plasma congelado.

En estudios clínicos controlados, la administración oral de 50 mg diarios de Apixaban, durante 3 a 7 días, no tuvo ningún efecto adverso clínico de trascendencia clínica. La administración de carbón activado, según se observó en sujetos sanos, a las 2 y 6 horas después de una ingestión de 20 mg de Apixaban, redujo el ABC media de Apixaban en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto en la C_{max}.

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.

En el caso en que el sangrado pusiera en riesgo la vida del paciente, y no se pudiera controlar con las medidas descriptas anteriormente, se puede considerar la administración de concentrados de complejo protrombínico o Factor VIIa recombinante. Como se pudo demostrar en voluntarios sanos, los cambios en el ensayo de generación de trombina, fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de Apixaban al final de la infusión, y se alcanzaron los valores basales a las 4 horas de iniciarse una infusión de 30 minutos de un concentrado de complejo protrombínico de 4 factores. Sin embargo, no hay experiencia actual del uso de estos concentrados de complejos protrombínicos de 4 factores ni de Factor VIIa recombinante en pacientes tratados con Apixaban.

El médico deberá considerar la administración del Factor VIIa recombinante y ajustar la dosis, dependiendo de la evolución del sangrado. La hemodilísis disminuyó el ABC de Apixaban en un 14% en sujetos con enfermedad renal terminal, cuando se administró por vía oral una dosis única de 5 mg de Apixaban. Por tanto, es poco probable que la hemodilísis 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, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentaciones
***ixipen 2,5** Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

****ixipen 5** Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

***ixipen 5** Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

****ixipen 5** Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

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

Presentaciones
***ixipen 2,5** Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

****ixipen 5** Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

***ixipen 5** Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

****ixipen 5** Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

Comprimidos redondos, color amarillo claro, codificados Ax en una cara y 2,5 en la otra.

Comprimidos redondos, color blanco, codificados Ax en una cara y 5 en la otra.

Venta bajo receta. **Industria Argentina.** Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N° 59.696. Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica.

*Elaborado en José E. Rodó 6424, C1440AKJ, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Álvaro Barros 1113, B1838CMC, Luis Guillón, Pcia. de Buenos Aires.

**Elaborado en Álvaro Barros 1113, B1838CMC, Luis Guillón, Pcia. de Buenos Aires. Fecha de última actualización: Julio de 2022.

Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños. Conservar en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Información a profesionales y usuarios: ☑ **0-800-333-5658**

Roemmers S.A.I.C.F.
Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires.

www.roemmers.com.ar

14194 0222

2 / 170

ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA