Axepin 2,5/5

Apixabán 2,5/5 mg

Baliarda

Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos

FORMULA:
Axepin 2,5
Cada comprimido recubierto contiene:
Apixabán 2,5 mg.
Excipientes: lactosa anhidra, celulosa microcristalina PH101, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, óxido férrico amarillo (CI 77492), c.s.p. 1 comprimido.
Axepin 5
Cada comprimido recubierto contiene:
Apixabán 5 mg.
Excipientes: lactosa anhidra, celulosa microcristalina PH101, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, óxido férrico rojo (CI 77491), c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:
Inhibidor directo del Factor Xa. (Código ATC: B01AF02).

INDICACIONES:
Está indicado para:
- 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 (ES) en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo, tales como, ACV o accidente isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (≥ Clase II 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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:
ACCION FARMACOLOGICA
Apixabán es un inhibidor directo reversible del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación de la sangre, inhibiendo la formación de trombina y de coágulos sanguíneos. No requiere antitrombina III para la activación de antitrombina. Apixabán no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria, sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina.
FARMACODINAMIA
Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixabán prolonga el tiempo de protrombina (TP), el índice internacional normalizado (RIN) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Los cambios observados en estas pruebas, con el uso de dosis terapéuticas, son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. Por lo tanto, se recomienda no evaluar los efectos farmacodinámicos de apixabán con dichas pruebas de coagulación. En el ensayo de generación de trombina, apixabán reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.
Apixabán ha demostrado la actividad antifactor Xa de forma evidente por la disminución de la actividad enzimática del factor Xa. Existe una estrecha relación directa y lineal entre la actividad antifactor Xa y la concentración plasmática de apixabán (en un amplio rango de dosis de apixabán), alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que las concentraciones plasmáticas máximas de apixabán.
Se ha observado que, en pacientes que reciben apixabán para, la prevención del TEV después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla; la prevención del ACV y de la ES en pacientes con FANV; el tratamiento de la TVP y de la EP o la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, los resultados demuestran una fluctuación menor de 1,6; 1,7 y 2,2 veces entre los niveles máximos y mínimos, respectivamente.
FARMACOCINETICA
Absorción y biodisponibilidad: apixabán se absorbe rápidamente y la C_{max} se alcanza luego de 3 a 4 horas de la administración oral. No se observa ningún efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de apixabán, a dosis de 10 mg.
Con dosis de hasta 10 mg, se observó una biodisponibilidad del 50%. La farmacocinética de apixabán es lineal con incrementos proporcionales a la dosis cuando se administran dosis de hasta 10 mg. A dosis más altas (≥ 25 mg), apixabán muestra una absorción limitada por la disolución con biodisponibilidad disminuida. Apixabán presenta una variabilidad intra e interindividual de 20% y de 30%, respectivamente.
Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 87%. El volumen de distribución es de aproximadamente 21 litros.
Metabolismo y eliminación: de la dosis administrada de apixabán, aproximadamente ¼ sufre degradación metabólica, donde la mayor parte es eliminada por vía fecal. El 27% del clearance total corresponde a la excreción renal, asimismo se observó excreción biliar e intestinal directa.
Apixabán tiene un clearance total de 3,3 litros/hora y una vida media de 12 horas, aproximadamente.
Apixabán se metaboliza principalmente por vía CYP3A4/5 y, en menor proporción CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. El metabolismo se basa principalmente en la o-demetilación e hidroxilación en la fracción 3-oxopiperidinil. En estudios *in vitro* se ha observado que apixabán es un sustrato de las proteínas transportadoras de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).
La forma inalterada de apixabán es el compuesto más importante relacionado con el principio activo en el plasma humano, sin presencia de metabolitos circulantes.
Poblaciones especiales:
Pacientes de edad avanzada: estos pacientes presentan concentraciones plasmáticas mayores y valores medios de ABC aproximadamente un 32% más altos que los pacientes jóvenes, sin diferencia en la C_{max}.
Insuficiencia hepática: estudios clínicos demostraron que ni la farmacocinética ni la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de apixabán se ven alteradas en pacientes con insuficiencia hepática.
Insuficiencia renal: se observó un aumento en la exposición a apixabán inversamente proporcional a la disminución de la función renal. En pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr de 80 a 50 ml/min), moderada (Clcr de 49 a 30 ml/min) o severa (Clcr de 29 a 15 ml/min), el ABC de apixabán aumenta un 16%, 29% y 44%, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. La relación entre el ABC y la actividad antifactor Xa de apixabán no se vió afectada por la insuficiencia renal.
En pacientes con insuficiencia renal terminal al administrarse una dosis única de 5 mg de apixabán, luego de recibir hemodiálisis, se ha observado un incremento del 36% en el ABC en comparación con pacientes con función renal normal.
Sexo: se observó una exposición a apixabán un 18% más alta en mujeres que en hombres.
Peso corporal: se observó una exposición a apixabán, un 30% menor en pacientes con un peso corporal >120 kg y, un 30% mayor en pacientes con un peso corporal < 50 kg, en comparación con pacientes con un peso corporal de 65 kg a 85 kg.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:
- Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:
La dosis recomendada es de 2,5 mg, dos veces al día. La dosis inicial se debe tomar de 12 a 24 horas luego de la cirugía. Se deben tener en cuenta el potencial beneficio de un inicio temprano en el tratamiento para la profilaxis del TEV y el riesgo de sangrado postquirúrgico, al indicar el momento de la administración dentro de ese lapso.
La duración del tratamiento en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o a cirugía de reemplazo de rodilla, es de 32 a 38 días y de 10 a 14 días, respectivamente.
- Prevención del ACV y de la ES en pacientes adultos con FANV:
La dosis recomendada es de 5 mg, dos veces al día.
Reducción de la dosis:
La dosis recomendada es de 2,5 mg, dos veces al día en pacientes con FANV y que conjuntamente posean dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl.
Se debe continuar el tratamiento mientras persistan los factores de riesgo para ACV o ES.
- Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y EP, en pacientes adultos:
La dosis inicial recomendada es de 10 mg, dos veces al día (dosis máxima 20 mg), durante los primeros 7 días de tratamiento, seguida de 5 mg, dos veces al día (dosis máxima 10 mg).
La duración corta del tratamiento (mínimo 3 meses) se debe basar en los factores de riesgo transitorios (como cirugía reciente, traumatismo, inmovilización).
Para la prevención de la TVP y/o de la EP recurrentes, la dosis recomendada es de 2,5 mg, dos veces al día, luego de haber completado al menos 6 meses de tratamiento con 5 mg de apixabán, dos veces al día, o con otro anticoagulante.
La duración del tratamiento se debe evaluar individualmente teniendo en cuenta el beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.
Situaciones posológicas particulares:
Cambio de anticoagulantes parenterales a apixabán, y viceversa: debido al aumento de riesgo de hemorragia, el tratamiento concomitante de apixabán con cualquier otro anticoagulante está contraindicado, excepto cuando se administre heparina no fraccionada a una dosis necesaria para mantener abierto un catéter central venoso o arterial, o durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.
Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a apixabán: en pacientes tratados con warfarina u otro AVK, se debe interrumpir el tratamiento y se debe iniciar la terapia con apixabán cuando el RIN sea < 2.
Cambio de apixabán a antagonistas de la vitamina K (AVK): en pacientes que deban cambiar el tratamiento de apixabán a un AVK, se debe continuar con la administración durante al menos dos días hasta que el RIN sea ≥ 2,0. Luego de los dos días de administración conjunta se debe medir el RIN antes de discontinuar el tratamiento con apixabán.
Poblaciones especiales:
Pacientes de edad avanzada:
- tratamiento y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP: no se requiere ajuste de la dosis.
- con FANV (que conjuntamente posean dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl): se requiere un ajuste a 2,5 mg de apixabán, dos veces al día en caso que cumpla con los criterios de reducción de dosis.
Insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (Cl_{Cr} 30 - 80 ml/min):
- en prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, en tratamiento y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP: no se requiere ajuste de la dosis.

- *en prevención del ACV y de la ES en FANV (creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg):* se requiere un ajuste a 2,5 mg de apixabán, dos veces al día. En caso de no cumplir con los criterios de edad y peso corporal mencionados, no se requiere ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal severa (Cl_{Cr} 15 - 29 ml/min):

- *en prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, en tratamiento y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP:* apixabán se debe utilizar con precaución.
- *en prevención del ACV y de la ES en FANV:* se debe indicar con una dosis menor, de 2,5 mg, dos veces al día.

No existen datos suficientes sobre el uso de apixabán en pacientes con clearance de creatinina < 15 ml/minuto o sometidos a diálisis. Por lo tanto, su uso no está recomendado.

Insuficiencia hepática: en pacientes con enfermedades hepáticas asociadas a coagulopatías y a riesgos de hemorragia, clínicamente significativos, apixabán está contraindicado. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) no se requiere ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática severa no se recomienda el uso de apixabán.

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

Peso corporal:

- *en prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, tratamiento y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP:* no se requiere ajuste de la dosis.
- *en prevención del ACV y de la ES en pacientes con FANV:* no se requiere ajuste de la dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis mencionados anteriormente.

Sexo: no se requiere ajuste de la dosis.

Pacientes con FANV sometidos a una ablación por catéter: 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 se debe considerar descartar la existencia de un trombo en la aurícula izquierda, utilizando técnicas basadas en imágenes (como ecocardiografía transesofágica o tomografía computarizada) antes de la cardioversión.

En pacientes que inicien un 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, para asegurar una anticoagulación adecuada. Si el paciente cumple con los criterios de reducción de dosis se puede reducir la dosis a 2,5 mg, dos veces al día, durante al menos 2,5 días (5 dosis individuales) *(véase POSOLOGIA-Reducción de dosis).*

Si la cardioversión es necesaria antes de cumplirse la administración de la 5ta dosis de apixabán, se debe proporcionar una dosis de carga de 10 mg, seguida de 5 mg dos veces al día. Si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis, el tratamiento debe reducirse a una dosis de carga de 5 mg, seguida de 2,5 mg, dos veces al día. La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión.

Se debe confirmar que el paciente ha tomado apixabán según lo prescripto, antes de la cardioversión.

Pacientes con FANV y síndrome coronario agudo (SCA) y/o intervención coronaria percutánea (ICP): la experiencia en el tratamiento con apixabán, a la dosis recomendada, en los pacientes con FANV cuando se utiliza en combinación con agentes antiplaquetarios o en aquellos pacientes que tengan un SCA y/o se hayan sometido a una ICP después de que se haya alcanzado la hemostasis, es limitada.

Modo de administración:

Los comprimidos deben administrarse con un poco de líquido.

En pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, se puede triturar y mezclar con agua o glucosa al 5% en agua (G5A) o con algún alimento blando como puré de manzana, inmediatamente antes de su administración oral.

El comprimido triturado se puede administrar también por sonda nasogástrica. Se debe disolver en 60 ml de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de la sonda.

Omisión de dosis:

Si el paciente olvidara tomar una dosis de apixabán, ésta se debe tomar inmediatamente apenas lo recuerde. Si es próximo a la siguiente toma no se debe ingerir una dosis doble. Luego continuar con el esquema de toma de dos veces al día.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a apixabán o a cualquiera de los componentes del producto.
- Hemorragia activa, clínicamente significativa.
- Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia, clínicamente significativa.
- Lesión o enfermedad que se considera un factor de riesgo significativo de sangrado mayor (como úlcera gastrointestinal activa o reciente; neoplasias malignas; traumatismo cerebral o espinal reciente; cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente; hemorragia intracraneal reciente; várices esofágicas conocidas o sospechadas; malformaciones arteriovenosas; aneurismas o anormalidades vasculares intraespinales o intracerebrales mayores).
- Tratamiento concomitante con otro anticoagulante (como heparina no fraccionada; heparina de bajo peso molecular -como enoxaparina, dalteparina-; derivados de la heparina -como ondaparinux-), anticoagulantes orales (como warfarina, rivaroxabán, dabigatrán), excepto bajo las circunstancias específicas de un cambio de terapia anticoagulante, o en los casos en que la heparina no fraccionada se administre en las dosis necesarias para mantener abierto un catéter arterial o venoso central, o durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.

ADVERTENCIAS:

1) La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.
2) Se recomienda al personal de salud, realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (como aparición de sangrados y/u otras reacciones adversas, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).
3) Advertir a sus pacientes acerca de:
- la importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
- signos y síntomas de alarma y cuando sea necesario solicitar la atención de un profesional.
- la necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, odontólogos, farmacéuticos o cualquier personal de la salud, que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.
- que, durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.

4) No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.
5) Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia.
6) Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

Riesgo de sangrado: pacientes tratados con apixabán, como también con otros anticoagulantes, deben ser observados cuidadosamente en busca de signos de sangrado. Se recomienda usar con precaución en situaciones clínicas que aumenten el riesgo de hemorragia. Se debe interrumpir el tratamiento con apixabán en caso de producirse una hemorragia grave.

Si bien el tratamiento con apixabán no requiere un monitoreo de rutina de la exposición al fármaco, medir las concentraciones de apixabán mediante un ensayo cuantitativo antifactor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, donde la exposición a apixabán puede servir para tomar decisiones clínicas (como casos de sobredosis o cirugías de emergencia).

Pacientes con prótesis valvulares cardíacas: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de apixabán en pacientes con prótesis cardíacas valvulares. Por lo tanto, se recomienda no usar apixabán en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico: se recomienda no usar anticoagulantes orales de acción directa, incluyendo apixabán, en pacientes con antecedentes de trombosis a quienes se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. En aquellos pacientes positivos tanto para anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti-beta2-glucoproteína I y anticoagulante lúpico, el tratamiento con apixabán podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Anestesia epidural o punción espinal: cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, existe el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede provocar una parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos incidentes aumenta con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes, el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, y debido a punciones epidurales/espinal a repetición o traumáticas. Por lo tanto, se debe monitorear frecuentemente la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (como adormecimiento o debilidad en las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y un tratamiento urgente. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes o que van a recibir medicamentos anticoagulantes como tromboprofilaxis.

La remoción de un catéter epidural o intratecal permanente, se debe realizar al menos 5 horas antes del tratamiento con apixabán. Dado que los datos sobre el uso de apixabán con catéteres intratecales o epidurales permanentes son limitados, se recomienda un intervalo de 10-30 horas (2 veces la vida media de eliminación) entre la última dosis de apixabán y la retirada del catéter, y se debe omitir, al menos una dosis antes del retiro del mismo. El tratamiento con apixabán se debe retomar 5 horas después de retirado el catéter.

Dado que los datos sobre el uso concomitante de apixabán en presencia de bloqueo neuroaxial son limitados, se recomienda usar con extrema precaución.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de apixabán en estos pacientes. Por lo tanto, se recomienda no usar apixabán como una alternativa a la heparina no fraccionada en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo: debido al elevado riesgo del TEV y sangrado que tienen los pacientes con cáncer activo, se debe realizar una cuidadosa evaluación beneficio/riesgo cuando se considere utilizar apixabán para el tratamiento de la TVP o de la EP en estos pacientes.

PRECAUCIONES:

Dosis recomendadas antes y después de cirugías e intervenciones: si el paciente requiere un procedimiento invasivo o una cirugía con riesgo de sangrado de moderado a severo, se deberá interrumpir la terapia con apixabán al menos 48 horas antes de la intervención y, 24 horas antes, con riesgo de sangrado bajo.

Si no es posible posponer el procedimiento, se deberá evaluar el

riesgo incrementado de sangrado vs. la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar el tratamiento con apixabán tan pronto como sea posible luego del procedimiento invasivo o la cirugía, siempre que la situación clínica lo permita y que se haya establecido una adecuada hemostasia.
En pacientes con fibrilación auricular que requieran una ablación por catéter, se puede mantener el tratamiento con apixabán.
Cirugía de fractura de cadera no electiva: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de apixabán en pacientes sometidos a cirugía no electiva por fractura de cadera. Por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.
Interrupción temporal: si el paciente requiere la interrupción del tratamiento con anticoagulantes, incluyendo apixabán, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva o procedimientos invasivos, el mismo debe reinstaurarse lo antes posible debido a que coloca al paciente en un mayor riesgo de trombosis.
Poblaciones especiales:
Insuficiencia renal: véase POSOLOGIA.
Insuficiencia hepática: en pacientes con enfermedades hepáticas asociadas a coagulopatías y a riesgos de hemorragia, clínicamente significativos, apixabán está contraindicado. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, valores elevados de enzimas hepáticas (ALT/AST > 2 x LSN) o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN, se debe utilizar con precaución. En pacientes con insuficiencia hepática severa no se recomienda el uso de apixabán.
Pacientes de edad avanzada: debido a que en pacientes de edad avanzada la concentración plasmática es mayor, aumenta el riesgo de hemorragias. Asimismo, la administración concomitante de apixabán con ácido acetilsalicílico (AAS) se debe realizar con precaución, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado, en estos pacientes.
Peso corporal: un bajo peso corporal (≤ 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado.
Pacientes pediátricos: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Por lo tanto, se recomienda no usar apixabán en este grupo etario.
Embarazo: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de apixabán en mujeres embarazadas. Estudios en animales no mostraron efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva, no obstante, como medida de precaución, se recomienda no utilizar apixabán durante el embarazo.
Lactancia: se desconoce si apixabán se excreta en la leche materna humana. Los datos disponibles de estudios en animales han mostrado que apixabán se excreta en la leche, por lo tanto, no puede excluirse un riesgo en el lactante. Dependiendo de la importancia de apixabán para la madre que amamanta se decidirá respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.
Interacciones medicamentosas:
- Inhibidores de CYP3A4 y de la P-gp: durante la administración de apixabán con ketoconazol (400 mg, en una toma diaria) se ha observado un aumento del doble en el ABC medio de apixabán y de 1,6 veces en la C_{max} media de apixabán. Por lo tanto, se recomienda no usar apixabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico con inhibidores fuertes de CYP3A4 y de la P-gp (como antimicóticos azólicos - itraconazol, voriconazol, posaconazol-; inhibidores de la proteasa de VIH -ritonavir-).
Se espera que activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (como amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina, verapamilo) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixabán. Por lo tanto, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis de apixabán cuando se administra concomitante con este tipo de inhibidores.
Durante la administración concomitante de apixabán con diltiazem (360 mg, en una toma diaria), un inhibidor moderado de CYP3A4 y débil de la P-gp, se ha observado un aumento de 1,4 veces en el ABC medio y de 1,3 veces en la C_{max}.
Durante la administración concomitante de apixabán con naproxeno (500 mg, en una única dosis), un inhibidor de la P-gp pero no de CYP3A4, se ha observado un aumento de 1,5 veces en el ABC medio y de 1,6 veces en la C_{max}.
Durante la administración concomitante de apixabán con claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y potente de CYP3A4, se ha observado un aumento de 1,6 veces en el ABC medio y 1,3 veces en la C_{max}.
- Inductores de CYP3A4 y de la P-gp: durante la administración de apixabán con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4 y de la P-gp, se ha observado una disminución del 54% y 42% en el ABC medio y en la C_{max} de apixabán, respectivamente. Por lo tanto, en pacientes que reciben tratamiento concomitante de apixabán con inductores fuertes de CYP3A4 y de la P-gp (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) no es necesario realizar un ajuste de la dosis de apixabán.
En pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto de CYP3A4 como de la P-gp, apixabán se debe utilizar con precaución para la prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, para la prevención del ACV y de la ES en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.
Para el tratamiento de la TVP y de la EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto de CYP3A4 como de la P-gp, se recomienda no usar apixabán, dado que la eficacia se puede ver comprometida.
- Anticoagulantes, inhibidores de la agregación plaquetaria, ISRS/ISRN, AINEs: debido al aumento del riesgo de sangrado, el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante está contraindicado, excepto bajo las circunstancias específicas de un cambio de terapia anticoagulante, o en los casos en que la heparina no fraccionada se administre en las dosis necesarias para mantener abierto un catéter arterial o venoso central, o durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.
Luego de la administración combinada de enoxaparina (una única dosis de 40 mg) con apixabán (una única dosis de 5 mg), se ha observado un efecto aditivo sobre la actividad antifactor Xa.
No se han observado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, clínicamente significativas, cuando apixabán se administró conjuntamente con 325 mg de AAS.
La administración concomitante de apixabán con clopidogrel (75 mg, una vez al día) o con el tratamiento combinado de 75 mg de clopidogrel y 162 mg de AAS, una vez al día, o prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg, una vez al día) no ha mostrado 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 uso de apixabán solo.
La coadministración de apixabán con naproxeno (500 mg), aumentó el ABC medio y la C_{max} de apixabán 1,5 y 1,6 veces, respectivamente y, se han observado aumentos en las pruebas de coagulación de apixabán. Por el contrario, no se han observado cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico ni se ha observado prolongación, clínicamente significativa, del tiempo de sangrado luego de la administración concomitante de apixabán y naproxeno.
La administración concomitante de dosis únicas de apixabán (10 mg) y naproxeno (500 mg), no tuvo ningún efecto sobre el ABC o la C_{max} de naproxeno.
Pueden existir pacientes con una respuesta farmacodinámica más pronunciada frente al tratamiento concomitante de fármacos antiplaquetarios con apixabán. Dado que ISRS/ISRN, AINEs, AAS y/o inhibidores de P2Y12 aumentan normalmente el riesgo de sangrado, apixabán se debe usar con precaución cuando se administre concomitantemente con esta clase de medicamentos. Debido a que inhibidores de la agregación plaquetaria (como antagonistas de los receptores de GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextrano o sulfinpirazona) o agentes trombolíticos, aumentan el riesgo de sangrado y no existen datos suficientes sobre la administración conjunta con apixabán, se recomienda no administrar concomitante.
- Carbón activado: se ha observado que la administración de carbón activado reduce la exposición a apixabán. Luego de administrar carbón activado a las 2 y 6 horas de una dosis de 20 mg de apixabán, el ABC se redujo un 50% y 27%, respectivamente, sin afectar la C_{max}. La vida media de eliminación se redujo de 13,4 horas a 5,3 horas y 4,9 horas, respectivamente.
- Atenolol: no se han observado efectos farmacocinéticos o interacciones farmacodinámicas, clínicamente significativos, en la coadministración de apixabán con atenolol. Luego de la administración concomitante de 10 mg de apixabán con 100 mg de atenolol, el ABC medio y la C_{max} de apixabán fueron 15% y 18%, respectivamente, más bajos que cuando se administró apixabán solo. La administración concomitante de dosis únicas de apixabán (10 mg) y atenolol (100 mg), no alteró la farmacocinética de atenolol.
- Famotidina: no se han observado efectos farmacocinéticos o interacciones farmacodinámicas, clínicamente significativos, en la coadministración de apixabán con famotidina. La administración de 10 mg de apixabán con 40 mg de famotidina no produjo ningún efecto sobre el ABC o la C_{max} de apixabán.
Efecto de apixabán sobre otros medicamentos: no se ha observado efecto inhibidor de apixabán sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 > 45 µm) y, se ha observado un efecto inhibidor bajo sobre la actividad de CYP2C19 (IC50 > 20 µm) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes.
Es de esperar que apixabán no altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5, debido a que no indujo a estas enzimas a concentraciones de hasta 20 µm. Apixabán no es un inhibidor significativo de la P-gp.
- Digoxina: la administración concomitante de apixabán (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, apixabán no inhibe el transporte de sustrato mediado por la P-gp.

REACCIONES ADVERSAS:
La seguridad de apixabán ha sido evaluada en 7 estudios de fase III, incluyendo a más de 21.000 pacientes tratados con apixabán.
Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en pacientes tratados con apixabán fueron: hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas.
En la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla se han observado las siguientes reacciones adversas:
Hematológicas: Poco frecuentes: trombocitopenia. *Frecuentes:* anemia.
Inmunológicas: Frecuencia desconocida: angioedema. *Raras:* hipersensibilidad, edema alérgico, anafilaxis. *Poco frecuentes:* prurito.
Neurológicas: Frecuencia desconocida: hemorragia cerebral (intracraneales o intraespinales).
Oculares: Raras: hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival).
Vasculares: Frecuencia desconocida: hemorragia intraabdominal. *Poco frecuentes:* hipotensión (incluye hipotensión durante una intervención). *Frecuentes:* hemorragias, hematomas.
Respiratorias: Frecuencia desconocida: hemorragia del tracto respiratorio. *Raras:* hemoptisis. *Poco frecuentes:* epistaxis.
Gastrointestinales: Frecuencia desconocida: hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal, hemorragia retroperitoneal. *Raras:* hemorragia rectal, sangrado gingival. *Poco frecuentes:* hemorragia gastrointestinal, hematoquecia. *Frecuentes:* náuseas.
Hepatobiliares: Función hepática anormal. *Poco frecuentes:* AST, FA, bilirrubina, GGT y ALT elevadas.
Dermatológicas: Frecuencia desconocida: erupción cutánea, eritema multiforme. *Raras:* alopecia.
Musculoesqueléticas: Raras: hemorragia muscular.
Renales: Poco frecuentes: hematuria.
Reproductivas: Poco frecuentes: hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital.
Generales: Frecuencia desconocida: sangrado en el sitio quirúrgico, hemorragia traumática. *Poco frecuentes:* hemorragia postprocedimiento (incluido hematoma postoperatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso

sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), hemorragia quirúrgica. *Frecuentes:* hematomas.
De laboratorio: Frecuencia desconocida: sangre oculta en heces positiva.
En la prevención del ACV y de la ES con FANV, con uno o más factores de riesgo, se han observado las siguientes reacciones adversas:
Hematológicas: Poco frecuentes: trombocitopenia. *Frecuentes:* anemia.
Inmunológicas: Frecuencia desconocida: angioedema. *Poco frecuentes:* hipersensibilidad, edema alérgico, anafilaxis, prurito.
Neurológicas: Poco frecuentes: hemorragia cerebral (intracraneales o intraespinales).
Oculares: Frecuentes: hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival).
Vasculares: Poco frecuentes: hemorragia intraabdominal. *Frecuentes:* hemorragias, hematomas, hipotensión (incluye hipotensión durante una intervención).
Respiratorias: Rara: hemorragia del tracto respiratorio. *Poco frecuente:* hemoptisis. *Frecuentes:* epistaxis.
Gastrointestinales: Raras: hemorragia retroperitoneal. *Poco frecuentes:* hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal, hematoquecia. *Frecuentes:* náuseas, hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal, sangrado gingival.
Hepatobiliares: Función hepática anormal. *Poco frecuentes:* AST, FA, bilirrubina y ALT elevadas. *Frecuentes:* GGT elevada.
Dermatológicas: Poco frecuentes: erupción cutánea, alopecia. *Muy Raras:* eritema multiforme.
Musculoesqueléticas: Raras: hemorragia muscular.
Renales: Frecuentes: hematuria.
Reproductivas: Poco frecuentes: hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital.
Generales: Poco frecuentes: sangrado en el sitio quirúrgico, hemorragia postprocedimiento (incluido hematoma postoperatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), hemorragia quirúrgica, hemorragia traumática. *Frecuentes:* hematomas.
De laboratorio: Poco frecuentes: sangre oculta en heces positiva.
En el tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y de la EP se han observado las siguientes reacciones adversas:
Hematológicas: Frecuentes: anemia, trombocitopenia.
Inmunológicas: Frecuencia desconocida: angioedema. *Poco frecuentes:* hipersensibilidad, edema alérgico, anafilaxis, prurito.
Neurológicas: Raras: hemorragia cerebral (intracraneales o intraespinales).
Oculares: Poco frecuentes: hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival).
Vasculares: Frecuencia desconocida: hemorragia intraabdominal. *Poco frecuentes:* hipotensión (incluye hipotensión durante una intervención). *Frecuentes:* hemorragias, hematomas.
Respiratorias: Rara: hemorragia del tracto respiratorio. *Poco frecuente:* hemoptisis. *Frecuentes:* epistaxis.
Gastrointestinales: Frecuencia desconocida: hemorragia retroperitoneal. *Poco frecuentes:* hemorragia hemorroidal, hematoquecia. *Frecuentes:* náuseas, hemorragia gastrointestinal, hemorragia bucal, hemorragia rectal, sangrado gingival.
Hepatobiliares: Función hepática anormal. *Poco frecuentes:* AST, FA y bilirrubina elevadas. *Frecuentes:* GGT y ALT elevadas.
Dermatológicas: Frecuencia desconocida: eritema multiforme. Poco frecuentes: alopecia. *Frecuentes:* erupción cutánea.
Musculoesqueléticas: Poco frecuentes: hemorragia muscular.
Renales: Frecuentes: hematuria.
Reproductivas: Frecuentes: hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital.
Generales: Poco frecuentes: sangrado en el sitio quirúrgico, hemorragia postprocedimiento (incluido hematoma postoperatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), hemorragia quirúrgica, hemorragia traumática. *Frecuentes:* hematomas.
De laboratorio: Poco frecuentes: sangre oculta en heces positiva.
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 posthemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia.

SOBREDOSIFICACION:
Una sobredosis de apixabán puede elevar el riesgo de sangrado. En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado, como también considerarse la instauración de un tratamiento apropiado (como hemostasis quirúrgica, transfusión de plasma fresco congelado o administración de un agente que revierta los efectos inhibidores del factor Xa).
La administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixabán.
Para situaciones donde se necesite revertir la anticoagulación debido a una situación amenazante para la vida o ante un sangrado incontrolado, puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) o factor VIIa recombinante. Tal como lo demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, la reversión de los efectos farmacodinámicos de apixabán fue evidente al final de la infusión, 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. Puede considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y la titulación de la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.
La hemodiálisis disminuyó el ABC 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 lo tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixabán.
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

Axepin 2,5/5 se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT.

PRESENTACION:
Axepin 2,5:
Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos oblongos de color amarillo, codificados con “A 2.5” en una cara.

Axepin 5:
Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos oblongos de color rosa, codificados con “A 5” en una cara.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

CONSERVACION:
Mantener a temperatura ambiente no superior a 25°C.
Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 59.954
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.
Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento.
Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico.
Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Septiembre 2023

Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000244