

VENTA BAJO RECETA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VÍA ORAL

Rifaxam® Apixaban

Composición: Cada comprimido recubierto de **Rifaxam®** 25 contiene: Apixaban 25 mg. Excipientes c.s. Cada comprimido recubierto de **Rifaxam®** 5 contiene: Apixaban 5mg. Excipientes c.s.

Mecanismo de Acción: Apixaban es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No recae la actividad fibrinolítica para la activación inhibitoria del factor Xa, ya que está ligado al coágulo, y la actividad protrombina. Apixaban no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria, sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la tromboxano. Al inhibir el factor Xa, apixaban previene tanto la formación de tromboxano como la formación de trombos. Los ensayos preclínicos de apixaban en modelos de eficacia antitrombótica en la prevención de trombosís arterial y venosa a dosis que conservaron la hemostasis.

Efectos farmacodinámicos: Como resultado de la inhibición del factor Xa, apixaban prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y el tiempo de trombolipinasa parcial activado (TPPa).

Farmacocinética: **Absorción:** La biodisponibilidad absoluta de apixaban es aproximadamente del 50%, para dosis de hasta 10 mg. Apixaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (Cmax) 3 a 4 horas después de tomar el comprimido. La ingesta de alimentos no afecta el AUC ni el Cmax de apixaban a dosis de 10 mg. Apixaban puede tomarse con o sin alimentos. La farmacocinética de apixaban a dosis incrementos proporcionales a la dosis cuando se administra a dosis orales de hasta 10 mg. Con dosis de ≥25 mg, apixaban presenta una absorción limitada para la disolución, con biodisponibilidad reducida. Los parámetros de exposición de apixaban exhiben una variabilidad de baja a moderada que se refleja en una variabilidad en la intensidad de absorción. La unión a proteínas plasmáticas de apixaban es de aproximadamente el 87%. El volumen de distribución (Vd) es de aproximadamente 21 litros. **Bio-transformación y eliminación:** Apixaban tiene múltiples vías de eliminación. De la dosis de apixaban administrada a humanos se eliminan el 25% como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. La excreción renal de apixaban supuso aproximadamente el 27% del aclaramiento total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa en los ensayos clínicos y en los estudios preclínicos. Apixaban tiene un aclaramiento total de alrededor de 3.3 l/h y una semivida de eliminación de 12 horas. Las principales rutas de bio-transformación hidrolizan el anillo de pirrolidina en la fracción 3-oxopiperidina. 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 principio activo en el plasma humano y no hay presencia de metabolitos activos circulantes. Apixaban es sustrato de las bombas de eflujo de resistencia a la salida de la célula de membrana (BCRP) *-Sx6*. La exposición a apixaban fue aproximadamente un 18% más alta en mujeres que en hombres. **Origen étnico y raza:** Los resultados de los ensayos de Fase I mostraron diferencias perceptibles en la farmacocinética de apixaban entre individuos hispanos/caucásicos, asiáticos y negros/afro-americanos.

Prevalencia de reacciones adversas: La relación PK/PD observada en pacientes que recibieron apixaban fue coherente con la relación establecida en individuos sanos. **Datos preclínicos 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, toxicidad potencial, toxicología y desarrollo embriofetal, y toxicidad en animales juveniles. En los ensayos de toxicidad el aumento de la tendencia al sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo, como esto puede deberse a una menor sensibilidad de las especies no clínicas en comparación con los humanos, este resultado debe interpretarse con precaución al extrapolarse a los humanos.

Indicaciones: **-Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.** **-Prevención del icus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como icus o atrioventricular bloqueo (AVB) de 2º o 3º grado, o con un factor de riesgo tales como icus o atrioventricular sistémica (2 Clase 2 escalá NYHA).** **-Tratamiento de la tromboembolia venosa profunda (TEV) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TEV y de la EP en pacientes adultos.**

Posología: Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla: La dosis recomendada de apixaban es de 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica. Para decidir el momento de administración en esta ventana de tiempo, los médicos deben considerar tanto los beneficios potenciales de un inicio temprano en el tratamiento para la prevención del TEV como el riesgo de sangrado post-quirúrgico.

-En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera: La duración recomendada del tratamiento es de 32 a 36 días.

-En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla: La duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días. **Prevención del icus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV):** La dosis recomendada de apixaban es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral.

-Reducción de dosis: La dosis recomendada de apixaban es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y con uno o más de las siguientes características: peso corporal <60 kg, o creatinina sérica ≤1,5 mg/dL (133 micromoles/L). El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

Tratamiento de la TEV, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TEV y de la EP: La dosis recomendada de apixaban por vía oral. De acuerdo con las guías médicas disponibles, la duración total del tratamiento debe ser como mínimo de 3 meses. Los factores de riesgo trombóticos (p.e., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización). Como se indica en la tabla:

Tabla 1. Recomendaciones posológicas			
	Pausa de tratamiento	Dosis máxima diaria	
Tratamiento de la TEV o EP	10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días seguidos de 5 mg dos veces al día	20 mg	5 mg
Prevención de las recurrencias de la TEV y de la EP después de completar 6 meses de tratamiento TEV o EP	2,5 mg dos veces al día	5 mg	

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

Dosis omitidas: Si se omite una dosis, el paciente debe tomar apixaban inmediatamente y continuar con la toma dos veces al día como antes.

Cambio de tratamiento: El cambio de tratamiento a anticoagulantes parenterales a apixaban (y viceversa) se evaluará de acuerdo con las siguientes características: Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente. **Combo de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Apixaban:** Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a apixaban, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con apixaban cuando el coeiente internacional normalizado (INR) sea <1,5.

Cambio de tratamiento con apixaban a antagonistas de la vitamina K (AVK): Cuando cambie el tratamiento a apixaban a tratamiento con AVK, se debe continuar con la administración de apixaban durante al menos 2 días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de administración conjunta de apixaban con AVK, se debe medir el INR antes de la dosis programada de AVK. Se debe continuar con la administración conjunta de apixaban y AVK hasta que el INR sea <2.

Pacientes de edad avanzada: Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TEV 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. **Insuficiencia hepática:** Apixaban está contraindicado en los pacientes con hepatopatía aguda 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 se recomienda el uso de apixaban en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se excluyen de los estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (glutamato piruvato transaminasa (GPT)/glutamato oxaloacetato transaminasa (GOT) > 2 x LSN o bilirrubina total ≥1,5 x LSN. Por tanto, apixaban debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciarse el tratamiento con apixaban, se debe medir la función hepática.

Peso corporal: Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TEV y EP. No se requiere ajuste de dosis.

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

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis. **Pacientes sometidos a ablación por catéter (FANV):** El tratamiento con apixaban se puede continuar en pacientes que requieren una ablación por catéter. **Pacientes sometidos a cardioversión:** El tratamiento con apixaban se puede iniciar o continuar en pacientes con FANV que requieren cardioversión. En pacientes no tratados previamente con anticoagulantes y de acuerdo con las actuales guías médicas, se recomienda la oxitación de un trombo en el corazón izquierdo utilizando técnicas basadas en imágenes (por ejemplo, ecocardiografía transesofágica (ETE) o escáner de tomografía computarizada (TC) antes de la cardioversión. Para asegurar una anticoagulación adecuada, a los pacientes que requieren un tratamiento de ablación por catéter se debe administrar un curso de apixaban de 2,5 mg (5 dosis individuales) antes de la cardioversión. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de 2,5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis individuales) si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis.

Se sí se solicita 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. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de carga de 5 mg, seguida de dosis de 2,5 mg dos veces al día, si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis. La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión. Para todos los pacientes que requieren cardioversión se debe confirmar que el paciente ha tomado apixaban según lo prescrito. Las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento deben tomarse teniendo en cuenta las recomendaciones establecidas en las guías de tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión. **Pacientes con FANV y síndrome coronario agudo (SCA) y/o intervención coronaria percutánea (ICP):** La experiencia es limitada en el tratamiento con apixaban a la dosis recomendada para los pacientes con FANV cuando se utiliza en combinación con agentes antiplaquetarios en aquellos pacientes que tengan un SCA y/o se hayan sometido a una ICP después de que se haya alcanzado la hemostasis.

Robles de edad: No se ha establecido la seguridad y eficacia de apixaban en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Modo de Uso: Vía oral. Este producto se debe administrar con agua, con o sin alimentos.

Contraindicaciones: **-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula;** **-Sangrado activo, clínicamente significativo;** **-Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante;** **-Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor.** Este puede incluir una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado; dala cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u ortopédica; reciente hemorragia intracranal; o sospecha o conocimiento de varios coágulos, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares, o grandes anomalías vasculares intraspirales o intracardíacas; **-Tratamiento simultáneo 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 anticoagulantes, cuando las heparinas no fraccionadas se administran a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso o arterial o cuando se administra heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.**

Reacciones Adversas: Resumen del perfil de seguridad: Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas. En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban dos veces al día presentaron reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con apixaban fue de un 10% en los estudios de apixaban en enoxaparina. En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con apixaban fue de 3,3% en el estudio de carga frente a warfarina y de 3,9% en el estudio de apixaban frente ácido acetil salicílico. En el estudio de apixaban frente a warfarina, la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor (ISTH) incluyendo sangrado GI superior, sangrado GI inferior, y sangrado neural con apixaban fue de 0,78%/año. La incidencia de sangrado intracranial mayor (ISTH con apixaban fue de 0,18%/año. En los estudios de tratamiento de TEV la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue de 15,6% en el estudio de apixaban frente a warfarina y del 13,3% en el estudio de apixaban frente a placebo. En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas según el sistema de clasificación de reacciones adversas.

Tabla 2. Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos **Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (VTEP)** **Prevención del icus y de la embolia sistémica y de la EP y prevención de las recurrencias de la TEV y EP (VTE)**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			
Reacción de hipersensibilidad, edes alérgico y Anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Angioedema	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia cerebral ¹	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Raras
Trastornos oculares (incluida hemorragia conjuntival)			
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Isquemia cutánea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptias	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Frecuencia no conocida	Raras	Raras
Trastornos gastrointestinales			
Insuficiencia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia de boca	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Frecuencia no conocida	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos Hepatobiliares			
Pausa de función hepática normal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina total y Gamma glutamilo transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alfania aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Efimeria multiforme	Frecuencia no conocida	Muy raras	Frecuencia no conocida
Isquemia cutánea	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Hemorragia vaginal normal, hemorragia uterina	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Sangrado en el sitio quirúrgico	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes

Exploraciones complementarias			
Sangre oculta en heces positiva	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, infecciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hemorragias	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluida hematomas post-operatorio, hemorragia de la herida, hematomas en el lugar de punción de vena sanguinea y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter, secreción de la herida, hemorragia intracranial, hemorragia intracardíaca, hematomas en el lugar de incisión, hemorragia traumática	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia traumática			
¹ No hubo notificaciones de prurito generalizado ni en ensayo CV180507 (prevención a largo plazo del TEV) ni en ensayo de prevención de las recurrencias de TEV y EP. Se reportaron casos de prurito icterico, hemorágico o hemorragia del pulmón, hemorragia cerebral, o hemorragias intraventriculares o subdurales. El uso de apixaban puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia ocular o manifestada en cualquier tejido u órgano, lo que puede producir pérdida de visión. Los signos de alarma y gravedad dependen según la localización y el grado de extensión de la hemorragia.			

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Antes la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatorio la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, www.minsp.gub.ve o al correo electrónico "Reacciones Adversas a Medicamentos". Esto agilizará la obtención de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Más información: farmacovigilancia.dnvs@gmpps.gov.py.

Precauciones y Advertencias: Riesgo de hemorragia: **-Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del icus isquémico agudo:** Hay experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del icus isquémico agudo en pacientes a los que se administró apixaban. **-Pacientes con prótesis valvulares cardíacas:** No se ha evaluado la seguridad y eficacia de apixaban en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, con o sin fibrilación auricular. Por tanto, no se recomienda el uso de apixaban en este grupo de pacientes. **-Pacientes con síndrome antifosfolípido:** No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) incluyendo apixaban en pacientes con antecedentes de trombosís a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípido. Particularmente, la experiencia con el uso de apixaban en pacientes con ACOD, anticuerpos anti-cardiolipina y anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. **-Cirugía y procedimientos invasivos:** Apixaban se debe discontinuar al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado y elevado de sangrado. Apixaban se debe discontinuar al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Para pacientes con fibrilación auricular que requieren una ablación por catéter, se puede mantener el tratamiento con apixaban.

Intervención quirúrgica: La intervención de anticoagulantes, incluyendo apixaban, para motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos coloca a los pacientes en un riesgo aumentado de trombosís. Deben evitarse períodos sin tratamiento y si la anticoagulación con apixaban debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstituirse lo antes posible.

Anestesia espinal/epidural: Apixaban puede utilizarse en anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede verse aumentado por el empleo postoperatorio de analgésicos opioides. Por lo tanto, la administración conjunta de estos medicamentos que afectan a la hemostasis. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de apixaban. El riesgo también puede verse aumentado por la punción epidural o espinal traumática o repetida.

Pruebas de laboratorio: El tratamiento de la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, distensión intestinal a vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y un tratamiento urgente. Antes de la intervención neurológica, el médico debe evaluar el beneficio de apixaban frente a la interrupción de apixaban. En los pacientes con anticoagulantes que van a recibir medicamentos anticoagulantes como trombolíticos. No hay experiencia clínica sobre el uso de apixaban con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de ser necesarios y en base a los datos farmacocinéticos, debería interrumpir un intervalo de 20-30 horas (es decir 2 veces la semivida de eliminación) antes de la última dosis de apixaban. Sin embargo, se debe tener en cuenta que puede omitirse una dosis antes de la retirada del catéter. La siguiente dosis de apixaban debe administrarse al menos 5 horas después de la retirada del catéter. Como con todos los nuevos medicamentos anticoagulantes, se dispone de limitada experiencia en bloqueo neuromuscular y por tanto se recomienda extremar la precaución cuando se utiliza apixaban en pacientes con bloqueo neuromuscular. **-Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombolisis o embolización pulmonar:** Apixaban no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolización pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de apixaban en estas situaciones clínicas.

-Pacientes con cáncer activo: Los pacientes con cáncer activo pueden tener un riesgo elevado tanto de tromboembolismo venoso como de eventos de sangrado, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los beneficios frente a los riesgos. **-Pacientes con insuficiencia renal:** Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-25 ml/min), lo que puede llevar un riesgo aumentado de sangrado. En los pacientes con insuficiencia renal grave, se debe utilizar una cirugía electiva de cadera o rodilla, tratamiento de TEV, tratamiento de EP, prevención de recurrencias de TEV y EP, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min). Para la prevención del icus y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) y con creatinina sérica >1,5 mg/dL (133 micromoles/L), así como a edad ≥80 años, se peso corporal ≤50 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados 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.

-Pacientes de edad avanzada: Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias. También, la administración conjunta de apixaban con AAS se debe realizar con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa de potencial aumento del riesgo de sangrado. **-Peso corporal:** Un bajo peso corporal (<50 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado. **-Cirugía de fractura de cadera:** No se ha estudiado apixaban en estudios clínicos en pacientes sometidos cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por tanto, no se recomienda apixaban en estos pacientes. **-Parámetros de laboratorio:** Los parámetros de coagulación (p.e., el tiempo de protrombina (TP), INR y tiempo de trombolipinasa parcial activado (TPPa)) se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de apixaban. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. La información acerca de los parámetros de laboratorio se encuentra en el apartado de reacciones adversas. **-Herencia:** La información acerca de los antecedentes hereditarios al sangrado, deficiencia total de lactasa o productos de mala absorción de glucosa no lactosa no deben tomar este medicamento. Este producto contiene sodio en pequeñas cantidades, por lo que se considera esencialmente "sin sodio". **-Embarazo:** No existen datos sobre la utilización de apixaban en mujeres embarazadas, se preferirle evitar el uso de apixaban durante el embarazo.

-Lactancia: Se desconoce si apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en lactantes. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir el tratamiento con apixaban tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

-Fertilidad: En los ensayos con animales o los que se les administró apixaban no se observaron efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Apixaban no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Restricciones de uso: Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática y con alteraciones sanguíneas, enfermedades oncológicas, así como en pacientes de edad avanzada y de bajo peso.

Interacciones: Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp: La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC de apixaban y aumentó 1,5 veces la Cmax media de apixaban. No se recomienda el uso de apixaban en los pacientes que reciben 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 (por ejemplo, ritonavir).

Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (por ejemplo, amiodarona, clartromicina, diflucan, fluconazol, naproxeno, quinidina, verapamilo) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y de la P-gp. Por ejemplo, diflucan (150 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1,3 veces la Cmax. Naproxeno (500 mg, única dosis), un inhibidor de la P-gp con el que el CYP3A4, aumentó 1,6 veces y 1,6 veces el AUC medio de apixaban y la Cmax de apixaban, respectivamente. Clartromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor débil de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó 1,6 veces y 1,3 veces el AUC medio de apixaban y la Cmax de apixaban, respectivamente. **-Inductores del CYP3A4 y de la P-gp:** 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 de apixaban y la Cmax, respectivamente. Otros inductores de CYP3A4 y de la P-gp que se han estudiado (por ejemplo, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) también pueden 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 concomitante con fármacos inductores de CYP3A4 y de la P-gp, apixaban de menor potencia que el que se recomienda para el tratamiento de la TEV y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento 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, GRS/RSR/NI y AINEs: Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando se administra heparina no fraccionada a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administra heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular. Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con apixaban (dosis única de 5 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-Xa. No hubo interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes cuando se administró apixaban con 325 mg de AAS una vez al día. La administración concomitante con doidopírido (75 mg una vez al día) o con el tratamiento combinado de 75 mg de clopidogrido y 162 mg de AAS una vez al día, o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en los ensayos de Fase I no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixaban solo. Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el AUC medio de apixaban y aumentó 1,5 veces y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixaban. No se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixaban y naproxeno. **A peso corporal:** Los datos preclínicos muestran que el efecto de apixaban sobre la agregación plaquetaria puede verse afectado por el peso corporal. Se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixaban y naproxeno. **A peso corporal:** Los datos preclínicos muestran que el efecto de apixaban sobre la agregación plaquetaria puede verse afectado por el peso corporal. Se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixaban y naproxeno. **A peso corporal:** Los datos preclínicos muestran que el efecto de apixaban sobre la agregación plaquetaria puede verse afectado por el peso corporal. Se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixaban y naproxeno. **A peso corporal:** Los datos preclínicos muestran que el efecto de apixaban sobre la agregación plaquetaria puede verse afectado por el peso corporal. Se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixaban y naproxeno.

-Otros tratamientos concomitantes: No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró apixaban con atenolol o clonidina. La administración concomitante de 10 mg de apixaban con 100 mg de atenolol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de apixaban. Después de la administración concomitante de los dos medicamentos el AUC medio y la Cmax de apixaban fueron el 15% y 18% más bajos que cuando se administró apixaban solo.

La administración de 10 mg de apixaban con 40 mg de famotidina no produjo ningún efecto sobre el AUC o la Cmax de apixaban. **-Efecto de apixaban sobre otros medicamentos:** Los ensayos in vivo de apixaban no mostraron ningún efecto sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (C50 <45 μM) y mostraron un bajo efecto inhibitor sobre la actividad del CYP2C19 (C50 >20 μM) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixaban no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 μM. Por lo tanto, no se debe esperar que apixaban altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de la P-gp. En los ensayos en individuos sanos, como se describe a continuación, apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno o carbón activado.

-Digoxina: La administración concomitante 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 AUC ni la Cmax de digoxina. Por lo tanto, apixaban no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp. **-Naproxeno:** La administración concomitante de dosis únicas de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE utilizado frecuentemente, no tuvo ningún efecto sobre el AUC o la Cmax de naproxeno. **-Atenolol:** La administración concomitante de dosis únicas de apixaban (10 mg) y atenolol (100 mg), un beta-bloqueante, no alteró la farmacocinética de atenolol. **-Carbón activado:** La administración de carbón activado reduce la exposición a apixaban.

Sobredosis: Una sobredosis de apixaban puede producir un riesgo más elevado de sangrado. En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostáticos quirúrgicos, transfusión de plasma fresco congelado o administración de un agente reversor para los inhibidores del factor Xa). La administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobred