

# Angicor<sup>®</sup>

## Comprimidos recubiertos

VÍA ORAL

### DESCRIPCIÓN

Angicor<sup>®</sup> 2,5: contiene como principio activo apixabán 2,5 mg (comprimido recubierto, color amarillo, no ranurado).

Angicor<sup>®</sup> 5: contiene como principio activo apixabán 5 mg (comprimido recubierto, color rosado, ranurado).

### FARMACOLOGÍA

Fármaco anticoagulante, antitrombótico, inhibidor directo del factor Xa de la coagulación. Apixabán es un inhibidor potente reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Inhibe el factor Xa libre ligado al coágulo, y la actividad protrombinasa.

Carece de acción directa sobre la agregación plaquetaria, indirectamente inhibe la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa previene tanto la formación de trombina como de trombos.

Si bien apixabán, altera los resultados de las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina (TP), INR y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)), estos son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad por lo que no se recomienda su empleo para evaluar sus efectos farmacodinámicos.

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.

La actividad anti-factor Xa presenta una estrecha relación directa y lineal con la concentración plasmática de apixabán, alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que las concentraciones plasmáticas máximas de apixabán. La relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-factor Xa de apixabán es aproximadamente lineal en un amplio rango de dosis de apixabán.

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

### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Apixabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C<sub>máx</sub>) en 3 a 4 horas. La ingesta de alimentos no afecta el AUC ni la C<sub>máx</sub> de apixabán.

Apixabán presenta una farmacocinética lineal con incrementos proporcionales a la dosis cuando se administra a dosis orales de hasta 10 mg, a dosis superiores y su biodisponibilidad se ve reducida. UPP: aproximadamente 87%.

Su metabolización ocurre principalmente por la vía del CYP3A4/5 y con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. Apixabán 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. Apixabán es un sustrato de las proteínas transportadoras, la P-gp y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

### INDICACIONES Y USOS

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

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.

Sangrado activo, clínicamente significativo.

Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.

Lesión o patología que pueda suponer un riesgo elevado de sangrado mayor (por ej. úlcera gastrointestinal existente o reciente; neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; cirugía cerebral, espinal u oftálmica recientes; hemorragia intracranial reciente; varices esofágicas (diagnosticadas o sospechadas), malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales).

Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante (heparinas no fraccionadas, HBPM (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial; o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.

### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

#### Riesgo de hemorragia

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

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

Está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa.

#### Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia

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

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

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

Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante de apixabán con otros inhibidores de la agregación plaquetaria.

En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que requieran mono o doble terapia con fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios frente a los potenciales riesgos antes de coadministrar este tratamiento con apixabán.

#### Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

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

#### Pacientes con prótesis valvulares cardíacas

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

#### Pacientes con síndrome antifosfolípido

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) incluyendo apixabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípido. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina 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

Apixabán se debe discontinuar al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las que no puede excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado es inaceptable.

Apixabán se debe discontinuar al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera que cualquier sangrado producido sea mínimo, no-crítico por la localización o fácilmente controlable.

Si no se puede retrasar la cirugía o los procedimientos invasivos, se deben tomar las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado se debe sopesar con respecto a la urgencia de la intervención.

Apixabán se debe reiniciar tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada.

Para pacientes con fibrilación auricular que requieran una ablación por catéter, se puede mantener el tratamiento con apixabán.

#### Interrupción temporal

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo apixabán, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos coloca a los pacientes en un riesgo aumentado de trombosis.

Deben evitarse periodos sin tratamiento y si la anticoagulación con apixabán debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible.

#### Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se utiliza la anestesia neuroaxial (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 catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de apixabán. El riesgo también puede verse aumentado por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Debe controlarse frecuentemente la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, 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 tromboprolifaxis.

No hay experiencia clínica sobre el uso de apixabán con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de ser necesarios y en base a los datos farmacocinéticos, debería transcurrir un intervalo de 20-30 horas entre la última dosis de apixabán y la retirada del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes de la retirada del catéter. La siguiente dosis de apixabán 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 neuroaxial y por tanto se recomienda extremar la precaución cuando se utilice apixabán en presencia de bloqueo neuroaxial.

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

Apixabán 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 trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de apixabán en estas situaciones clínicas.

**Interacción con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la P-glicoproteína (P-gp):** no se recomienda el uso de apixabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol,

voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos podrían duplicar, o incrementar aún más, la concentración plasmática de apixabán en presencia de otros factores (por ej. insuficiencia renal grave).

**Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la P-gp:** la administración concomitante de apixabán con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o *Hipéricum perforatum*) puede causar una reducción de aproximadamente un 50% de la concentración plasmática de apixabán.

En los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes del CYP3A4 y/o de la P-gp se aplican las siguientes recomendaciones:

- para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, apixabán se debe usar con precaución.
- para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar apixabán ya que la eficacia se puede ver comprometida.

**Cirugía de fractura de cadera:** no se ha estudiado apixabán en estudios clínicos con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda apixabán en estos pacientes.

**Parámetros de laboratorio:** las pruebas de coagulación [p. ej. tiempo de protrombina (TP), INR, y tiempo de tromboelastina parcial activada (TTPa)] se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de apixabán. Los cambios observados a dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad.

#### **Poblaciones especiales**

**Embarazo:** no existen datos sobre su utilización de apixabán en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva o afectaciones en la fertilidad. Como medida de precaución, es preferible evitar su uso durante el embarazo.

**Lactancia:** se desconoce si apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Ensayos en animales han mostrado que apixabán se excreta en la leche por lo que no se puede excluir un riesgo en lactantes pequeños. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixabán tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

**Pacientes con cáncer activo:** los pacientes con cáncer activo pueden tener un riesgo elevado tanto de tromboembolismo venoso como de eventos de sangrado. Cuando se considere utilizar apixabán para el tratamiento de la TVP o EP en pacientes con cáncer, se debe hacer una cuidadosa evaluación del balance riesgo/beneficio en cada caso en particular.

**Pacientes con insuficiencia renal:** datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixabán aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr 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, apixabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr 15-29 mL/min). Para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr 15-29 mL/min), y pacientes con creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromoles/L), asociada a edad  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$  kg deben recibir una dosis menor de apixabán, 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 apixabán no está recomendado.

**Pacientes de edad avanzada:** el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias, así como también la administración conjunta de apixabán con AAS, de ser necesaria la administración concomitante de estos fármacos se deben extremar las precauciones.

**Peso corporal:** pacientes con peso corporal igual o inferior a 60 kg pueden presentar un riesgo aumentado de sangrado.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** apixabán está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante. No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave y debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B). Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GPT/GOT  $> 2$  x LSN) o bilirrubina total  $\geq 1,5$  x LSN. Por tanto, apixabán debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con apixabán, se debe medir la función hepática.

**Efectos sobre la capacidad para conducir, utilizar máquinas o instrumental potencialmente riesgoso:** apixabán no altera la atención o la coordinación por lo que no se esperan afectaciones en estas actividades.

**Información sobre excipientes:** este medicamento contiene lactosa en su formulación. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de lactosa por comprimido: Angicor<sup>®</sup> 2,5: 50 mg y Angicor<sup>®</sup> 5: 98 mg.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia de ocurrencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida -FNC- (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente.

Reacción adversa	Prevención de TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla (VTEp)	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTEt)
Alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Angioedema	FNC	FNC	FNC
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Eritema multiforme	FNC	Muy raras	FNC
Erupción cutánea	FNC	Poco frecuentes	Frecuentes
Gamma glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia cerebral†	FNC	Poco frecuentes	Raras
Hemorragia de boca	FNC	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	FNC	Raras	Raras
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal	FNC	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	FNC	Poco frecuentes	FNC
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incl. hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), secreción de la herida, hemorragia o hematoma en el sitio de incisión, hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	FNC	Raras	FNC
Hemorragia traumática	FNC	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes

Hipersensibilidad, edema alérgico y anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hipotensión (incluida hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Náuseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Sangrado en el sitio quirúrgico	FNC	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Sangre oculta en heces positiva	FNC	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Vasculitis cutánea	FNC	FNC	FNC

† El término "Hemorragia cerebral" engloba todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (por ejemplo, ictus hemorrágico o hemorragia del putamen, hemorragia cerebelar, o hemorragias intraventriculares o subdurales).

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

#### INTERACCIONES

**Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp:** no se recomienda el uso de apixabán en pacientes en tratamiento sistémico con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como ser antimicóticos azólicos (por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo: ritonavir).

No es necesario ningún ajuste de dosis de apixabán en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la P-gp (por ejemplo: amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina, verapamilo).

**Inductores del CYP3A4 y de la P-gp:** no se recomienda apixabán para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, ya que la eficacia se puede ver comprometida (p. ej.: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o Hypericum perforatum (hipérico o hierba de San Juan)).

**Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria, ISRS/IRSN y AINEs:** debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando se administre heparina no fraccionada a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.

Fármacos ISRS/IRSN, AINEs, AAS y/o inhibidores P2Y12: estos fármacos pueden aumentar el riesgo de sangrado por lo que se debe tener especial precaución ante la coadministración junto con apixabán.

Dado el aumento del riesgo de sangrado no se recomienda la administración conjunta de apixabán con antagonistas de los receptores de GPIIb/IIIa, (dipiridamol, dextrano o sulfpirazona) o con agentes trombolíticos.

La administración de carbón activado disminuye la absorción de apixabán.

#### SOBREDOSIS

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

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

También puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) o factor VIIa recombinante los cuales demostraron eficacia en estudios clínicos, pero actualmente no se cuenta con experiencia clínica.

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

#### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

**Vía oral:** los comprimidos deben administrarse con un vaso de agua y pueden administrarse con o sin alimentos.

En aquellos pacientes con dificultad para deglutir comprimidos enteros, los comprimidos se pueden triturar y disolver en 60 mL de agua (ó agua con glucosa al 5%) y administrarse inmediatamente por vía oral.

Como alternativa, los comprimidos se pueden triturar y disolver en 60 mL de agua o agua con glucosa al 5% y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica.

Los comprimidos triturados son estables en agua y en glucosa al 5% hasta 4 horas.

#### Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

La dosis recomendada de apixabán 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 la administración en esta ventana de tiempo, los médicos deben considerar tanto los beneficios potenciales de un inicio temprano en el tratamiento para la profilaxis del TEV, como el riesgo de sangrado postquirúrgico.

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, la duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días.

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla, la duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días.

#### Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV)

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

#### Reducción de dosis

La dosis recomendada de apixabán es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad  $\geq$  80 años, peso corporal  $\leq$  60 kg, o creatinina sérica  $\geq$  1,5 mg/dL (133 micromoles/L).

El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

#### Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP

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

De acuerdo con las guías médicas disponibles, la duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p.ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización). La dosis recomendada de apixabán para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral.

Cuando esté indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día, después de completar 6 meses de tratamiento con apixabán 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la siguiente tabla:

#### Recomendaciones posológicas

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

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

#### Dosis omitidas

Ante el olvido u omisión de una dosis, ésta se debe tomar lo antes posible y continuar con la toma dos veces al día como antes.

### **Cambio de tratamiento**

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

### **Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Angicor®**

Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Angicor®, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Angicor® cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea < 2.

### **Cambio de tratamiento con Angicor® a antagonistas de la vitamina K (AVK)**

Cuando cambie el tratamiento con Angicor® a tratamiento con AVK, se debe continuar con la administración de Angicor® durante al menos 2 días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de administración conjunta de Angicor® con AVK, se debe medir el INR antes de la próxima dosis programada de Angicor®. Se debe continuar con la administración conjunta de Angicor® y AVK hasta que el INR sea ≥ 2.

### **Pacientes de edad avanzada**

Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP: no se requiere ajuste de dosis. FANV: no se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis.

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

- para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de dosis.
- para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis.

### **En pacientes con insuficiencia renal grave (CICr 15-29 mL/min) aplican las siguientes recomendaciones:**

- para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, el apixabán se debe utilizar con precaución;
- para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes deben recibir una dosis menor de apixabán, de 2,5 mg dos veces al día.

**En pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 mL/min**, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixabán no está recomendado.

### **Insuficiencia hepática**

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

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

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B).

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato piruvato transaminasa (GPT)/glutamato oxalacetato transaminasa (GOT) > 2 x LSN o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con apixabán, se debe medir la función hepática.

### **Peso corporal**

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

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

### **Pacientes sometidos a ablación por catéter (FANV)**

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

### **Pacientes sometidos a cardioversión**

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

En pacientes no tratados previamente con anticoagulantes y de acuerdo con las actuales guías médicas se debe considerar descartar la existencia de un trombo en la aurícula izquierda 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 inicien tratamiento con apixabán, se les deben administrar 5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis individuales) antes de la cardioversión. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de 2,5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis individuales) si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis.

Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de apixabán, debe administrarse una dosis de carga de 10 mg, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de carga de 5 mg, seguida de dosis de 2,5 mg dos veces al día, si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis. **Insuficiencia Renal**: la administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión. Para todos los pacientes que requieran cardioversión, antes de la cardioversión se debe confirmar que el paciente ha tomado apixabán según lo prescrito. Las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento deben tomarse teniendo en cuenta las recomendaciones establecidas en las guías de tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

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

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

**Población Pediátrica:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de apixabán en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

### **PRESENTACIONES**

Angicor® 2,5: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Angicor® 5: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

No deje ningún medicamento al alcance de los niños.

En caso de intoxicación llamar al C.I.A.T. (Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico), Hospital de Clínicas, Av. Italia s/n. Tel. 1722



**Gramón Bagó de Uruguay S.A.**  
Av. J. Suárez 3359 - Montevideo

www.gramonbago.com.uy  
E-mail: info@gramonbago.com.uy  
Servicio de atención al consumidor:  
0800 1856