GRIXAN® 2,5
APIXABAN 2,5 mg

GRIXAN® 5
APIXABAN 5 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Apixaban

Industria Argentina

FÓRMULAS

GRIXAN 2,5
Cada comprimido recubierto contiene:
Apixaban 2,500 mg (equivalente a: polvo micronizado K90 3,125 mg, lactosa monohidrato 48,750 mg, celulosa microcristalina 46,750 mg, croscarmelosa sódica 6,250 mg, lauril sulfato de sodio 0,625 mg, estearato de magnesio 1,250 mg) (equivalente a: polvo micronizado K90 2,500 mg, lactosa monohidrato 39,000 mg, celulosa microcristalina hidrolizada 17,160 mg, dióxido de titanio 0,500 mg, polietilenglicol 3000 5,589 mg, talco 5,400 mg), dióxido de titanio amarillo 0,090 mg.

GRIXAN 5
Cada comprimido recubierto contiene:
Apixaban 5,000 mg (equivalente a: polvo micronizado K90 6,250 mg, lactosa monohidrato 97,500 mg, celulosa microcristalina 93,500 mg, croscarmelosa sódica 12,500 mg, lauril sulfato de sodio 1,250 mg, croscarmelosa 25,000 mg, estearato de magnesio 2,500 mg, copolvi 5 blanco 5,000 mg) (equivalente a: polvo micronizado K90 5,000 mg, lactosa monohidrato 78,000 mg, celulosa microcristalina hidrolizada 34,320 mg, dióxido de titanio 1,000 mg, polietilenglicol 3000 11,178 mg, talco 10,800 mg), óxido de hierro amarillo 0,120 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Apixaban. Inhibidor directo del Factor Xa. Código ATC: B01AF02

INDICACIONES

Prevención de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla.
Prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como: ACV o ataque isquémico transitorio previo, edad ≥ 75 años, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca sintomática (clase funcional NYHA clase ≥ II) o clase 2 secuela WHO).
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción
El apixaban es un inhibidor potente, reversible, directo y altamente selectivo del sitio activo del factor de coagulación sanguínea activado (factor Xa) independiente de la antitrombina. El apixaban no tiene efecto directo sobre la agregación de plaquetas, pero inhibe la actividad de protrombina. El apixaban no tiene efecto directo en la agregación plaquetaria, pero inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por trombina, el factor Factor Xa, el activador de la protrombina, el factor IIa y los agregados de trombos. Estudios preclínicos del apixaban en modelos animales han demostrado eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis venosa y arterial, en dosis que preservan el flujo hemostático.

Propiedades farmacodinámicas
Los efectos farmacodinámicos del apixaban reflejan el mecanismo de acción (inhibición del Factor Xa). Debido a la inhibición del Factor Xa, el apixaban prolonga parámetros de coagulación como el tiempo de protrombina (TP) y el INR. Los cambios en el TP y el INR están en un rango estrecho en los pacientes que se tratan con apixaban en ensayos clínicos de coagulación con la dosis terapéutica prevista son pequeños y están sujetos a gran variabilidad. Los niveles de actividad anti-factor Xa proporcionan una medida del efecto del apixaban. En el ensayo de prevención de tromboembolismo venoso en pacientes de trombosis endovenosa, una medida de la generación de trombina en el plasma humano, el apixaban, a concentraciones de 0,1 mg/l, reduce el potencial de generación de trombina. Después de la administración de una dosis de 5 mg de apixaban, los resultados ofrecen entre los kits. Los datos de los estudios clínicos se encuentran disponibles para los ensayos de coagulación comunes, INR, tiempo de protrombina y anti-Factor Xa ensayos. Los ensayos de anti-factor Xa son específicos, lineal en la concentración plasmática del apixaban, de modo que alcanza valores máximos cuando el apixaban alcanza sus concentraciones máximas. Se recomienda el ensayo anti-factor Xa para la estimación de la actividad anticoagulante del apixaban en pacientes en situaciones tales como la dosis de apixaban.

Se ha evaluado el efecto del apixaban para la prevención del TEV después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, lo cual ha demostrado que la duración mayor de 12 veces en la actividad anti-Factor Xa de poco a valle.

Se ha evaluado el efecto del apixaban para el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FANV) con 1,7 veces en la actividad anti-factor Xa máxima a mínima. En pacientes que toman apixaban para el tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y EP, los resultados demuestran una fluctuación menor de 2,2 veces entre los niveles máximos y mínimos.

Apixaban también ha demostrado que ejercen efectos sobre otros ensayos de la especificidad, estudio cuantitativo de anti-Factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en que el conocimiento de la concentración de apixaban puede ayudar a fundamentar decisiones clínicas, p. ej., sobredosis y cirugía de urgencia.

FARMACOCINÉTICA

Absorción
La biodisponibilidad absoluta del apixaban es aproximadamente 50% para dosis de hasta 10 mg. La absorción del apixaban es rápida, con concentraciones plasmáticas máximas del apixaban de 3 a 4 horas después de la ingesta del comprimido. La ingesta con alimentos no afecta el ABC o la Cmax de apixaban en la dosis de 10 mg. El apixaban puede tomarse con o sin alimentos. La absorción del apixaban presenta una dependencia de la dosis en los estudios de cinética de absorción en dosis simples de hasta 10 mg. Para dosis de 25 mg, el apixaban muestra una absorción limitada por la disolución con reducción de la biodisponibilidad en comparación con dosis menores. Los comprimidos de apixaban, GRIXAN, que se encuentran disponibles en dosis de 2,5 mg y 5 mg, presentan una CV. respectivamente. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos de 5 mg, el apixaban alcanza su Cmax en aproximadamente 3 horas. Después de la administración oral de 5 mg de apixaban, el apixaban alcanza su Cmax en aproximadamente 3 horas. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg, el 50 % de apixaban ingerido se absorbe. Los comprimidos triturados de 5 mg de apixaban, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg, el apixaban alcanza su Cmax en aproximadamente 1 hora. Después de la administración oral de 5 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg, el apixaban alcanza su Cmax en aproximadamente 1 hora. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg, el 50 % de apixaban ingerido se absorbe. Los comprimidos triturados de 5 mg de apixaban, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg, el apixaban alcanza su Cmax en aproximadamente 1 hora. Después de la administración oral de 5 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg, el apixaban alcanza su Cmax en aproximadamente 1 hora. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg, el 50 % de apixaban ingerido se absorbe.

Distribución
La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 87% en seres humanos. El volumen de distribución (Vss) aproximado es de 21 litros.

Biotransformación y eliminación
El apixaban se elimina por diversas vías. De la dosis de apixaban administrada a seres humanos, cerca del 25 % se recuperó en forma de metabolitos, en su mayor parte en las heces. La excreción renal del apixaban representa alrededor del 27% de la depuración total. De observación contribuyen adicionales de la excreción biliar e intestinal directa en excreción renal. Después de la administración oral, el apixaban tiene una vida media de cerca a 3.3-3.9 y una vida media de aproximadamente 12 horas. La Co-dministración y la ingesta de comprimidos triturados de apixaban, 5 mg, no afecta la farmacocinética del apixaban administrado por CYP3A4 y/o CYP2J2 como también no afecta la inhibición de CYP3A4 y/o CYP2J2 por apixaban. El apixaban inhibe la actividad del CYP2J2 en ensayos de sustratos específicos. Se desconocen los efectos del apixaban sobre la actividad de los demás miembros de la familia del citocromo P-450 y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

Propiedades de edad avanzada
Los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad) mostraron concentraciones plasmáticas del apixaban más que los más jóvenes, con valores medios del ABC que fueron aproximadamente 55% más alto y sin diferencia en Cmax.

Insuficiencia renal
La concentración sistémica del apixaban aumenta en la disfunción renal. La disminución de la depuración renal del apixaban con la disminución de la función renal, según se evaluó por la depuración de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal crónica (depuración de creatinina de 51-80 ml/min), moderada (depuración de creatinina de 30-50 ml/min) y grave (depuración de creatinina 15-29 ml/min) se observaron aumentos del ABC del apixaban de aproximadamente 18%, 29% y 64%, respectivamente, en comparación con personas con depuración de creatinina normal. La disfunción renal no tuvo efecto evidente en la Cmax del apixaban. Los pacientes con insuficiencia renal crónica (CIR) de 51 a 80 ml/min de depuración de creatinina tienden a tener niveles de apixaban más altos en comparación con el observado en sujetos con función renal normal, cuando se administró apixaban 5 mg. Los datos de los pacientes con depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min indican que el efecto de la disminución de la depuración de creatinina de 1 mg de apixaban, disminuyó en un 14% el ABC en estos sujetos con ERT. lo que se corresponde con un aumento del ABC del 29% observado en pacientes con CIR moderada. Los pacientes con CIR grave tienden a tener niveles de apixaban más altos.

Insuficiencia hepática
En un estudio que comparaba 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, puntaje Child-Pugh A (5 a 6) – 8 y grave (9 – 2), a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh B (7 a 8) – 8 y 8 sujetos de control sanos, no se observaron cambios en la farmacocinética del apixaban en la insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento del ABC de apixaban de aproximadamente 1 veces en comparación con los sujetos con insuficiencia hepática. Las cefalea en la actividad anti-Factor Xa y en la INR fueron similares entre los sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada y los sujetos sanos.

La exposición al apixaban fue aproximadamente 18% más alta en mujeres que en varones.

Sexo
Grupo étnico y raza
En general, los estudios de Fase I no mostraron ningunas diferencias perceptibles en la farmacocinética del apixaban entre sujetos de diferentes grupos étnicos. Los estudios farmacocinéticos de Fase III realizados en pacientes de Europa occidental y norteamericanos que recibieron apixaban concordaron con los resultados de Fase I.

Peso corporal
En comparación con la exposición al apixaban en sujetos con peso corporal de 65 a 85 kg, la exposición al apixaban en sujetos con peso corporal inferior a 65 kg, fue aproximadamente 18% más alta, y la exposición al apixaban fue aproximadamente 30% inferior.

Relación entre farmacocinética y farmacodinamia
En los estudios farmacocinético/farmacodinámicos (PK/PD) entre la concentración plasmática de apixaban y varios puntos finales PD (actividad anti- Factor Xa, INR, TP, TTPA) en sujetos sanos y pacientes que recibieron dosis de 2 mg a 10 mg de apixaban, la relación entre la concentración de apixaban y el efecto farmacodinámico describió mejor mediante un modelo lineal. La relación PK-PD observada en los pacientes que recibieron apixaban fue consistente con la observada en sujetos sanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía de cadera o rodilla
La dosis recomendada de apixaban es de 2,5 mg por vía oral dos veces al día. La dosis inicial de apixaban, 2,5 mg, debe ser administrada 12 horas después de finalizar la cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. Los pacientes que están sometidos a cirugía de la TEV así como también los riesgos del sangrado posquirúrgico al decidir el momento de la administración de apixaban.

Pacientes sometidos a una cirugía de sustitución de cadera:
La duración del tratamiento recomendada es de 32 a 35 días.

Pacientes sometidos a una cirugía de sustitución de rodilla:
La duración del tratamiento recomendada es de 10 a 14 días.

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

Reducción de dosis
Para prevenir el ACV y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≥ 60 kg, o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl, el apixaban debe administrarse en dosis de 2,5 mg.

Dosis de apixaban de TVP tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP
La dosis recomendada de apixaban para el tratamiento de la TVP aguda y el tratamiento de la EP es de 10 mg dos veces al día por vía oral. Después de 7 días, apixaban de 5 mg dos veces al día por vía oral. De acuerdo con las guías médicas disponibles, la duración del tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) debe ser determinada de manera individual y basada en una evaluación exhaustiva de los beneficios apixaban para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en de 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Después de 6 meses de tratamiento de la TVP y de la EP, la decisión de prolongar la duración del tratamiento de la TVP y de la EP en 2,5 mg dos veces al día por vía oral debe basarse en un estudio de dosis. En pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) de 51 a 80 ml/min de depuración de creatinina, la dosis recomendada de apixaban para el tratamiento de la TVP y de la EP es de 10 mg dos veces al día por vía oral. La dosis de apixaban para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP después de un tratamiento de 6 meses de duración es de 2,5 mg dos veces al día. En pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) de 51 a 80 ml/min de depuración de creatinina, el 25 mg dos veces al día. En pacientes con clearance de creatinina < 15 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda apixaban.

Insuficiencia hepática
No se recomienda apixaban en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de hemorragia.
No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Pacientes con insuficiencia hepática moderada: apixaban 5 mg administrados 2 veces al día. Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] o fosfatasa superior de la norma [LSN]) o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda apixaban en estos pacientes.
Se debe evaluar la función hepática antes de iniciar el tratamiento con apixaban.

Peso corporal
Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP: No es necesario ajustar la dosis.
Para ACV: No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis.

Insuficiencia renal
Para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla, la dosis recomendada es 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Para la prevención del tromboembolismo venoso y la embolia sistémica en pacientes con FANV y creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (132 mcmol/l) y al menos dos de las características siguientes: edad ≥ 80 años, peso corporal ≥ 60 kg, se recomienda una dosis de 2,5 mg dos veces al día. Para la prevención de recurrencias de TVP y EP, se recomienda un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) de 51 a 80 ml/min de depuración de creatinina, la dosis recomendada para el tratamiento de la TVP y de la EP es de 10 mg dos veces al día por vía oral. La dosis de apixaban para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP después de un tratamiento de 6 meses de duración es de 2,5 mg dos veces al día. En pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) de 51 a 80 ml/min de depuración de creatinina, el 25 mg dos veces al día. En pacientes con clearance de creatinina < 15 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda apixaban.

Insuficiencia hepática
No se recomienda apixaban en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de hemorragia.
No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Pacientes con insuficiencia hepática moderada: apixaban 5 mg administrados 2 veces al día. Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] o fosfatasa superior de la norma [LSN]) o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda apixaban en estos pacientes.
Se debe evaluar la función hepática antes de iniciar el tratamiento con apixaban.

Peso corporal
Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP: No es necesario ajustar la dosis.
Para ACV: No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis.

Género
No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes sometidos a ablación con catéter (FANV)
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con pacientes que requieran una ablación con catéter.

Pacientes sometidos a Cardioversión
El tratamiento con apixaban se puede iniciar o continuar en pacientes con FANV que requieren cardioversión.
Para la cardioversión eficaz de apixaban, se debe administrar, de acuerdo con las actuales guías médicas se debe considerar descartar la existencia de un trombo en la auricula izquierda utilizando técnicas también recomendadas para la ecocardiografía transesofágica (ETE) o ecotomo de tomografía computarizada (TC) antes de la cardioversión.
Para la cardioversión eficaz de apixaban, se debe administrar, de acuerdo con las actuales guías médicas, se debe considerar la duración del tratamiento de apixaban 2,5 dosis (dos individuales) antes de la cardioversión. La dosis posológica debe reducirse a una dosis de 2,5 mg dos veces al día. Se debe considerar la duración del tratamiento en el paciente según los criterios de reducción de dosis.
Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de apixaban, se puede administrar una dosis de carga de 10 mg de apixaban. Se puede administrar 10 dosis de 2,5 mg dos veces al día, o si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis, se puede administrar una dosis de 5 mg dos veces al día, se debe valorar el riesgo de hemorragia en la cardioversión.
Para todos los pacientes que requieran cardioversión, antes de la cardioversión se debe considerar la duración del tratamiento de apixaban, de acuerdo con las actuales guías médicas y basada en la evaluación exhaustiva de los beneficios previstos y los riesgos estadísticos en las guías de tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con FANV y síndrome coronario agudo (SCA) y intervencionismo coronario percutáneo (ICP)
Para pacientes con FANV que requieren anticoagulación y que se les recomienda que los pacientes con FANV cuando se utilice en combinación con agentes antiplaquetarios en aquellos pacientes con síndrome agudo o SCA y/o se hayan sometido a una ICP después de que se haya alcanzado la hemostasia.

Pacientes sometidos a:
No se han establecido la seguridad y la eficacia de GRIXAN en pacientes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Forma de administración
Vía oral. Los comprimidos deben ser ingeridos con agua, con o sin alimentos.
Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de GRIXAN pueden ser triturados y mezclados con agua o alimentos blandos (p. ej., puré de manzana) inmediatamente después de su administración por vía oral.
Como alternativa, los comprimidos de GRIXAN se pueden triturar y diluirse en 60 ml de agua y luego administrarse por sonda gástrica, después de su confirmación de ubicación. Los comprimidos triturados de GRIXAN son estables en agua, SDA, jugo de manzana, y puré de manzana hasta 4 horas.

CONTRAINDICACIONES

•Hipersensibilidad al principio activo o a alguna de las excipientes.
•Sangrado activo de importancia clínica.
•Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica.
•Lesión o patología se considera que aumenta riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasias malignas de alto riesgo de sangrado; lesión cerebral o medular reciente; cirugía cerebral, espinal o oftálmica reciente; hemorragia intracraneal reciente; sospecha o diagnóstico de vísceras enfermas; malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o anomalías vasculares importantes en el interior del cerebro o la columna vertebral.
•Tratamientos concomitantes con otros agentes anticoagulantes como heparinas no fraccionadas (UFH), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, etc.), dabigatrán, rivaroxaban, etc. Excepto en circunstancias específicas de cambio de terapia con anticoagulantes, por lo que heparinas no fraccionadas se administran a las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter central de rutina, o se administra heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de hemorragia
Al igual que con otros anticoagulantes, se debe estar muy atento a la aparición de cualquier signo de sangrado en el paciente que toma apixaban. Se recomienda que con precaución en situaciones clínicas que aumentan el riesgo de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de apixaban si se produce una hemorragia grave.
Apixaban ejerce un efecto anticoagulante, lo que conlleva un riesgo de hemorragia, por lo tanto, cuidadosa observación de los signos de hemorragia o anemia es adecuada en el cálculo de la adecuación del tratamiento anticoagulante.
No se recomienda el uso de apixaban en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp, con los que se espera que aumente la exposición a apixaban de forma clínicamente relevante (p. ej., inhibidores del CYP3A4 y la P-gp, ritonavir).
Es de esperar que principios activos que no se consideran inhibidores potentes no de CYP3A4 y/o P-gp, aumenten la exposición a apixaban en pacientes que reciben tratamiento sistémico, aunque en menor grado la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con principios activos que se consideran inhibidores de CYP3A4 y/o P-gp. Se ha demostrado que el inhibidor moderado del CYP3A4 y la P-gp, diltiazem, aumenta 1.4 veces los valores medios del ABC del apixaban y aumenta 12 veces la Cmax. Se ha demostrado que el inhibidor del CYP3A4 y la P-gp, naproxen, aumenta 1,5 veces 1,3 y 1,6 veces, respectivamente, los valores medios del ABC y la Cmax del apixaban, y el diclofenaco (200 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentaron 1,4 veces y 1,3 veces el ABC medio y la Cmax de apixaban respectivamente.

de a 600 pacientes en estudios de tratamiento de TEV con una exposición total media de 169 días, 7 días por 100 pacientes-año.
Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas.
Las reacciones adversas de Fase III en el estudio de tratamiento extenso con apixaban, 2,5 mg dos veces al día experimentaron reacciones adversas. La incidencia global de hemorragias clínicamente relevantes fue similar en los grupos de 2,5 mg y 5 mg. En estudios de apixaban para la prevención de ACV y de la embolia sistémica, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue del 24,3% en el grupo de apixaban 5 mg y del 25,8% en el estudio de apixaban 2,5 mg versus 31,9% en el estudio de apixaban frente a warfarina.
En el estudio de apixaban frente a warfarina la incidencia de sangrado gastrointestinal fue de 1,6% versus 2,2% respectivamente. La incidencia de sangrado gastrointestinal en el estudio de apixaban versus AAS fue de 1,6% versus 1,9%.
La incidencia de sangrado ocular mayor (ISTH fue de 0,18%)ante con apixaban.
En los pacientes que recibieron apixaban 2,5 mg, 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 14,4% en el estudio de apixaban versus AAS.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas que aparecen en la Tabla a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, MedDRA y en frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 y < 1/100); raras (≥ 1/10.000 y < 1/1000); muy raras (< 1/10.000), incluyendo casos aislados, a partir de los datos disponibles para apixaban en la Fase III del programa de ensayos de TEV respectivamente.

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA	Prevención de TEV en pacientes a quienes se les practica cirugía de sustitución de cadera o rodilla (2 dosis diarias)	Prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con FANV (2 dosis diarias)	Tratamiento de la TVP y de la EP (2 dosis diarias)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Raras	Raras
Trastornos hepatobiliares	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia ocular*	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos oculares	Raras	Raras	Raras
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Raras	Raras
Trastornos vasculares	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia (incluyendo hematoma)	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del aparato respiratorio, torácico y mediastínico	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia pulmonar (incluyendo hemorragia alveolar)	Raras	Raras	Raras
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Raras	Raras	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia cutánea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia genitourinaria	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia en el lugar de administración	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia tras ensayos clínicos	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia quirúrgica (incluyendo hemorragia en herida quirúrgica, hematoma del sitio de la herida, hemorragia en el sitio de catéter, hemorragia en el sitio de implantación de prótesis, hemorragia postoperatoria, hemorragia postoperatoria en herida quirúrgica, hemorragia en el sitio de implantación de prótesis vascular)	Frecuentes	Raras	Raras
Hemorragia traumática	Raras	Raras	Raras

*Hay hubo hemorragias de grado generalizado en CV 189507 prevención a largo plazo de TEO.
(*El término "hemorragia cerebral" abarca todas las hemorragias intracraneales e intraespinales. Se ha notificado una hemorragia intracraneal, hemorragias intracerebrales e subdurales.)

El uso de apixaban puede vincularse a un mayor riesgo de sangrado oculto o manifiesto de cualquier tejido o órgano, lo que puede conducir a consecuencias negativas para la salud tras sintomas y la gravedad variarán según el sitio y el grado o la extensión del sangrado.

Reporte de sospecha de reacciones adversas
El reporte de la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es de suma importancia para monitorear los beneficios y riesgos del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten todas las sospechas de reacciones adversas de acuerdo con las regulaciones locales.

Inductores del CYP3A4 y la P-gp
Se espera que inductores de apixaban con principios, inducción potente tanto del CYP3A4 como de la P-gp, aumenten la exposición a apixaban en pacientes que reciben tratamiento sistémico, en los valores medios del ABC y la Cmax de apixaban. El uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp, rifampicina, ABC, ABA, ABA, ABA