



CCEF-RC-0355-2024

SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CERTIFICADO DE CONDICIONES DE COMERCIALIZACIÓN

El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" de conformidad con lo establecido en los artículos 1, 18 y 19 de la Ley de Medicamentos, publicada en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 37.006 del 03 de Agosto de 2.000 establece las siguientes condiciones de comercialización a ser cumplidas:

NOMBRE DEL PRODUCTO: **APIBLOTAN 5 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

NOMBRE (S) GENÉRICO (S) / PRINCIPIO (S) ACTIVO (S): **APIXABAN**

DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI): **APIXABAN**

CLASIFICACIÓN: **ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA**

CATEGORIA DEL PRODUCTO: "C"

No. REGISTRO SANITARIO: **E.F.43.847/24**

FECHA DE APROBACION: **04-11-2024**; VIGENTE HASTA: **04-11-2031**

FABRICANTE: **SYNOKEM PHARMACEUTICALS LIMITED / INDIA**

FABRICANTE ADICIONAL: **NO APLICA**

FABRICANTE ENVASADOR: **NO APLICA**

FABRICANTE ENVASADOR ADICIONAL: **NO APLICA**

FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO: **CTX LIFESCIENCES PVT. LTD. / INDIA**

REPRESENTANTE / TITULAR DEL REGISTRO: **ZORIAK C.A.**

FARMACÉUTICO PATROCINANTE: **ERIKA SEPULCRI BIZJAK**

PROPIETARIO: **ZORIAK C.A. / VENEZUELA**

DE ACUERDO AL ARTÍCULO 35 DE LA LEY DE MEDICAMENTOS, DEBE COMUNICAR A LOS PRESCRIPTORES LO SIGUIENTE:

Indicaciones Terapéuticas:

Prevención de trombosis venosa: en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Prevención de la apoplejía y la embolia sistémica: en fibrilación auricular no valvular.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

Prevención de la trombosis venosa profunda y prevención del embolismo pulmonar recurrente.

Posología aprobada:

Dosis:

Adultos:

Prevención de Trombosis venosa: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla: 2,5 mg por vía oral dos veces al día. La dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía. La duración del tratamiento en pacientes operados de cadera es de 32 a 38 días, y en pacientes que se someten a cirugía de reemplazo de rodilla, la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

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

Tratamiento de la trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar a la posología adultos: 10 mg cada 12 horas por 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día al menos 6 meses.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024003001N42024#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medicamento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1



CCEF-RC-0355-2024

Prevención de la trombosis venosa profunda y prevención del embolismo pulmonar recurrente a la posología adultos: 2.5 mg cada 12 horas luego de completar 6 meses del tratamiento. La duración del tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento.

En pacientes con al menos 2 de las características siguientes, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual a 60 kg o creatinina sérica mayor o igual a 1,5 mg/L, la dosis recomendada es 2,5 mg dos veces al día.

Dosis máxima:

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada aplican las siguientes recomendaciones: para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de dosis; para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica mayor o igual 1.5 mg/dL (133 micromoles/L) asociada a edad mayor o igual 80 años o peso corporal menor o igual 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 (aclaramiento de creatinina de 15-29 mL/min) aplican las siguientes recomendaciones: para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, Apixaban se debe usar con precaución; para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV los pacientes deben recibir una dosis menor de Apixaban, 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 Apixaban no está recomendado.

Insuficiencia hepática:

Apixaban 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 (ChildPugh A o B). No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato oxalacetato transaminasa (GOT)/glutamato piruvato transaminasa (GPT) > 2 x LSN o bilirrubina total mayor o igual a 1,5 x LSN. Por tanto, Apixaban debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con Apixaban, 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.

Sexo

No se requiere ajuste de dosis.

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.

Cardioversión (FANV): Los pacientes pueden continuar con Apixaban mientras están siendo cardiovertidos.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Apixaban en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024003001N42024#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1



CCEF-RC-0355-2024

Modo de uso:

Apixaban debe ingerirse con agua, con o sin alimentos.

Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, se pueden triturar y disolver con agua, o glucosa al 5% en agua (G5A), o zumo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral. Como alternativa, los comprimidos de Apixaban se pueden triturar y disolver en 60 mL de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica.

Los comprimidos triturados de Apixaban son estables en agua, G5A, zumo de manzana, y puré de manzana hasta 4 horas.

Advertencias:

Generales:

Como con otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes en tratamiento con Apixaban que muestren cualquier signo de sangrado.

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

Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia como: Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos, hipertensión arterial grave y no controlada, enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa, ulceraciones gastrointestinales recientes, retinopatía vascular, hemorragia intracraneal o intracerebral reciente, intervención quirúrgica cerebral, vertebral u oftalmológica, pacientes con disfunción renal grave ($CrC < 30$ mL / min).

Precauciones:

Ver Advertencias.

Embarazo:

No existen datos sobre la utilización de Apixaban en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva. No se recomienda Apixaban durante el embarazo. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Lactancia:

Se desconoce si Apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que Apixaban se excreta en la leche. En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno (C_{max} alrededor de 8, AUC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos y lactantes.

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con Apixaban. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Apixaban o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

En pacientes con hemorragia activa clínicamente significativa (por. ej.: hemorragia intracraneal, hemorragia digestiva existente o reciente, presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales).

En pacientes con enfermedad hepática significativa que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024003001N42024#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1



CCEF-RC-0355-2024

Tratamiento concomitante 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 anticoagulante o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$).

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Muy raras ($< 1/10.000$).

Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio).

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Frecuentes: Anemia.

Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náuseas Frecuentes, hemorragia gastrointestinal, sangre oculta en heces, hematoquecia.

Raras: Hemorragia rectal, sangrado gingival, hemorragia retroperitoneal.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: Hematuria.

Trastornos cardiovasculares:

Poco frecuentes: Taquicardia, hemorragias, hematomas, hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención), hemorragia intra-abdominal.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Mareos, cefalea.

Raras: Hemorragia cerebral.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Epistaxis.

Raras: Hemoptisis, hemorragia del tracto respiratorio.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raras: Hemorragia muscular y hemorragia post-quirúrgica muscular.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Erupción cutánea.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: Prurito.

Raras: Hipersensibilidad, edema alérgico, anafilaxis

Trastornos oculares:

Raras: Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: Sangrado en el sitio quirúrgico.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

Frecuentes: Hematoma.

Exploraciones complementarias:

Poco frecuentes: Aumento de bilirrubina sanguínea, aumento de GGT, LDH, ALT, AST.

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024003001N42024#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medicamento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1



CCEF-RC-0355-2024

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada al uso del producto al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" a través de la página web: https://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

Interacciones con otros medicamentos:

No se recomienda el uso de Apixaban en los pacientes que reciban 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 como Ritonavir, debido al aumento hasta 2 veces el AUC y 1,6 veces la Cmax de Apixaban.

Los principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la Pgp, por ejemplo, Diltiazem, Naproxeno, Amiodarona, Verapamilo, y Quinidina, pueden producir aumento en menor grado en la concentración plasmática de Apixaban.

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 y en la Cmax, respectivamente. El uso concomitante de Apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede 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 sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, Apixaban se debe utilizar con precaución 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.

No se recomienda Apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, ya que la eficacia se puede ver comprometida.

Debido al aumento del riesgo de sangrado, no es recomendable el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

Apixaban se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con AINEs (incluyendo Ácido Acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. No se recomienda el uso concomitante de Apixaban con medicamentos asociados con sangrados graves, como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, Tienopiridinas (por ejemplo, Clopidogrel), Dipiridamol, Dextrano, y Sulfpirazona.

La administración de carbón activado reduce la exposición a Apixaban.

Sobredosis:

Signos y síntomas:

Una sobredosis de Apixaban puede producir un riesgo elevado de sangrado.

En los ensayos clínicos controlados, dosis por vía oral a individuos sanos de hasta 50 mg diarios durante un periodo de 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no hubo ninguna reacción adversa clínicamente relevante.

Tratamiento:

No se dispone de un antídoto para Apixaban.

La administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de Apixaban.

En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado.

Se debe considerar la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostasis quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado).

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024003001N42024#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medicamento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024) Página 5 de 7



CCEF-RC-0355-2024

Si el sangrado pone en peligro la vida del paciente y no se pudo controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) ó factor VIIa recombinante. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrados mayores.

Es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de Apixaban.

TEXTOS DE ESTUCHES Y ETIQUETAS:

Vía de Administración: Oral.

Indicación y Posología: A Juicio del Facultativo.

Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

Contraindicaciones:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

RÉGIMEN DE VENTA Y CONDICIÓN DE DISPENSACIÓN: CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperaturas inferiores a 30 °C.

SISTEMA ENVASE CIERRE APROBADO PARA LA COMERCIALIZACIÓN:

Envase primario: BLÍSTER DE PVC/ALU/OPA, COLOR PLATEADO, OPACO.

Cierre: FOIL DE ALUMINIO (ALU), COLOR PLATEADO, OPACO.

Envase secundario: ESTUCHE DE CARTÓN.

PERIODO DE VALIDEZ:

Se le asigna al producto un período de validez comprobado de veinticuatro (24) meses, almacenado bajo las condiciones climáticas de Venezuela (30 °C ± 2°C / 75 % ± 5 % HR), en el sistema envase cierre descrito.

PRESENTACIONES APROBADAS:

Venta al Público: Contentivo de 30 tabletas recubiertas.

Muestra Médica: Contentivo de 30 tabletas recubiertas

Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024003001N42024#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medicamento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1



CCEF-RC-0355-2024

CONSIDERACIONES ADICIONALES

Igualmente, se le informa que dispone de quince (15) días hábiles, para solicitar a la INSTITUCIÓN, la reconsideración de las exigencias señaladas ANTERIORMENTE. Transcurrido dicho lapso queda usted en la obligación de cumplir con las condiciones de uso bajo las cuales fue aprobado el producto.

El incumplimiento de alguna de las condiciones de comercialización será sancionado con la CANCELACIÓN del Registro Sanitario del producto.

Fecha de emisión: 20 de diciembre de 2024

DRA. ESPERANZA BRICEÑO

Presidenta del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
Según Decreto N° 4.687 de fecha 12 de mayo de 2022
Publicado en la Gaceta Oficial N° 42.375

230/303



Código de verificación #SREF-00030V0EF0E52024003001N42024#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medicamento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1