

precaución al usar apixaban ante la presencia del bloqueo neuraxial.  
**Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar:**  
 El uso de apixaban no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes que presentan embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía 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. Cuando se considere utilizar apixaban para el tratamiento de la TVP o EP en pacientes con cáncer, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los beneficios frente a los riesgos.  
**Interacción con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la P-glicoproteína (P-gp):**  
 No se recomienda el uso de apixaban 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 medicamentos pueden duplicar la exposición a apixaban o aumentarla aún más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixaban (por ejemplo insuficiencia renal grave)

**Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la P-gp:**  
 El uso concomitante de apixaban con inductores potentes del CYP3A4 y la P-gp (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) puede causar una reducción de ~50% en la exposición a apixaban. En un estudio clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixaban junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixaban. En los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto de CYP3A4 como de la P-gp se aplica las siguientes recomendaciones:

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

**Cirugía de fractura de cadera:**

No se ha estudiado apixaban 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 apixaban en estos pacientes.

**PRECAUCIONES:**

**Pacientes con insuficiencia renal:**  
 Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban se incrementan en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 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, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min).  
 Para la prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV) los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) y pacientes que presenten dos de las siguientes características: 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 apixaban, de 2,5 mg administrados 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 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 ácido acetilsalicílico se debe realizar con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado.  
**Peso corporal:**  
 Un bajo peso corporal ( $\leq 60$  kg) puede aumentar el riesgo de sangrado.  
**Pacientes con insuficiencia hepática:**  
 El uso de apixaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica.

No se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B).  
 Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT  $>2 \times$  LSN) o bilirrubina total  $\geq 1,5 \times$  LSN. Por lo tanto, apixaban debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con apixaban, se debe medir la función hepática.

**Excipientes:**  
 Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.  
 Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio".  
**Parámetros de laboratorio:**  
 Las pruebas de coagulación (p. ej. tiempo de protrombina (TP), INR, y tiempo de tromboplastia parcial activada (TTPa)) se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de apixabán. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad.

**Interacciones:**  
**Inhibidores de CYP3A4 y P-gp:**  
 La administración concomitante de apixaban con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC medio de apixaban y un aumento de 1,6 veces en la C<sub>max</sub> media de apixaban.

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, como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir).  
 Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (por ejemplo amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, verapamilo, y quinidina) 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 de CYP3A4 y/o la P-gp.  
**Inductores de CYP3A4 y 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 y en la C<sub>max</sub>\*, respectivamente. La administración concomitante de apixaban con inductores potentes de CYP3A4 y a P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede causar una disminución en la concentración plasmática de apixabán. 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, apixabán se debe utilizar con precaución para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ACV 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 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 Pgp, ya que la eficacia se puede ver comprometida.  
**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.  
 La administración combinada de enoxaparina con apixaban genera un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor 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 clopidogrel, o clopidogrel y AAS, o prasugrel 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, RIN, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixaban solo.  
 Naproxeno, un inhibidor de la P-gp, aumentó el AUC medio y la C<sub>max</sub> de apixaban 1,5 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 pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con apixaban. Apixabán se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con ISRS/IRSN, AINES, AAS y/o inhibidores de P2Y12 dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado.  
 Hay experiencia limitada acerca de la administración conjunta con otros inhibidores de la agregación plaquetaria (como antagonistas de los receptores de GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextrano o sulfpirazona) o agentes trombolíticos. Como dichos agentes aumentan el riesgo de sangrado, no se recomienda la administración conjunta de estos medicamentos con apixabán.  
**Otros tratamientos concomitantes:**  
 No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró apixaban con atenolol o famotidina.  
**Efecto de apixaban sobre otros medicamentos:**  
 Los ensayos *in vitro* de apixaban no mostraron ningún efecto inhibitor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (I<sub>C<sub>50</sub>  $> 45 \mu$ M) y mostraron un bajo efecto inhibitor sobre la actividad del CYP2C19 (I<sub>C<sub>50</sub>  $> 20 \mu$ M) 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  $\mu$ M. Por lo tanto, no es de 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, apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno o atenolol.  
**Carbón activado:**  
 La administración de carbón activado reduce la exposición a apixaban</sub></sub>

**Embarazo:**  
 No existen datos sobre el uso del apixaban en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos de toxicidad reproductiva.  
 Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de apixabán durante el embarazo.  
**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 apixabán se excreta en la leche. No se puede excluir un riesgo en lactantes.  
 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.  
**Fertilidad:**  
 En los ensayos con animales a los que se les administró apixabán no se observaron efectos sobre la fertilidad.  
**Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias:**  
 Apixaban no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS:**  
 Las reacciones adversas frecuentes en los estudios clínicos publicados en relación al uso de apixaban para la prevención y tratamiento del TEV, y pacientes con FANV fueron: hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas.  
 En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas según la clasificación de sistemas y órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).  
**Tabla 2:** Reacciones adversas.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad, edema alérgico, anafilaxia, prurito
	No conocida	Angioedema

Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Hemorragia cerebral*
Trastornos oculares	Frecuentes	Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragias, hematomas, hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)
	Poco frecuentes	Hemorragia intra-abdominal
	Frecuentes	Epistaxis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Hemoptisis
	Raras	Hemorragia del tracto respiratorio
	Frecuentes	Nauseas, hemorragia gastrointestinal, hemorragia de boca, hemorragia rectal, sangrado gingival
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal, hematoquecia
	Raras	Hemorragia retroperitoneal
	Frecuentes	Gamma glutamil transferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada
Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes	Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica
	Frecuentes	Erupción cutánea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Alopecia
	Muy raras	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Hemorragia muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Sangrado en el sitio quirúrgico
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Sangre oculta en heces positiva
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Hematoma
	Poco frecuentes	Hemorragia post-procedimiento (incluyendo 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 en el sitio de incisión (incluyendo hematoma en el lugar de incisión), hemorragia quirúrgica, hemorragia traumática

\* El término "Hemorragia cerebral" engloba todas las hemorragias intracraneales o intraspinales (por ejemplo, ACV hemorrágico o hemorragia del putamen, hemorragia cerebelar, o hemorragias intraventriculares o subdurales).

El uso de apixaban 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.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**  
 Una sobredosis con 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, hemostasis quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado, o administración de un agente que revierta el efecto de los inhibidores del factor Xa).  
 En los ensayos clínicos controlados, tras administrar apixaban por vía oral a individuos sanos a dosis 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.

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 apixaban redujo la AUC media de apixaban en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto en la C<sub>max</sub>. La vida media de eliminación de apixaban disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixaban 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 apixaban. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixaban.

Para situaciones donde se necesite revertir la anticoagulación debido a una situación amenazante para la vida o a sangrado incontrolado, está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa. También puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) o factor VIIa recombinante. Al final de la infusión fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de apixabán, tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, alcanzándose los valores basales a las 4 horas tras iniciarse una infusión de 30 minutos de un CPP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CPP de 4-factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido apixabán. Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixabán. 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 hematólogo en caso de sangrados mayores.  
 La hemodilísis disminuyó el AUC de apixaban en un 14% en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), cuando se administró por vía oral una dosis única de 5 mg de apixaban. Por tanto, es poco probable que la hemodilísis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO Ó COMUNICARSE CON EL C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLÍNICAS, TEL.: 1722.**

**PRESENTACIONES:**  
 Envase conteniendo 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos de 2,5 y 5 mg respectivamente.

**CONSERVACIÓN:**  
 Conservar a temperatura ambiente a no más de 30° C.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE ADMINISTRARSE BAJO Estricto CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**  
**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:**  
 Marzo de 2022.

**API 2,5+5 CR\_PROS\_EMA\_AUY\_02**  
**Fecha de última revisión local: Feb/2023**

Producto de FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.  
 Elaborado por FAPASA en Fernando de la Mora, Paraguay.  
 Importa y Representa en:  
 Uruguay: Adium Uruguay S.A.  
 Dr. Leonel Aguirre 1881, Montevideo, Uruguay.

**SILTRAN® 2,5**  
**SILTRAN® 5**  
**apixaban**  
**2,5 mg – 5 mg**  
 Comprimidos recubiertos  
 Vía ORAL  
 Industria Paraguaya  
 Venta bajo receta profesional

**FÓRMULA:**  
**Cada Comprimido Recubierto de 2,5 mg contiene:**  
 Apixaban ..... 2,5mg  
 Lactosa monohidrato  
 Celulosa microcristalina  
 Croscarmelosa sódica  
 Lauril sulfato de sodio  
 Estearato de magnesio  
 Opadry II  
 Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)

**Cada Comprimido Recubierto de 5 mg contiene:**  
 Apixaban ..... 5mg  
 Lactosa monohidrato  
 Celulosa microcristalina  
 Croscarmelosa sódica  
 Lauril sulfato de sodio  
 Estearato de magnesio  
 Opadry II  
 Óxido de hierro rojo (CI: 77491)

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**  
 Antitrombótico. Inhibidor directo del Factor Xa.  
**Clasificación ATC:** B01AF02

**INDICACIONES:**  
 Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.  
 Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad  $\geq 75$  años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática (≥ 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 (ver ADVERTENCIAS, Pacientes con EP termodinámicamente inestables).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**  
**Mecanismo de acción:**  
 Apixaban es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del sitio activo del Factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixaban inhibe el Factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad de protrombinasa. Apixaban no tiene efecto directo en la agregación plaquetaria, pero inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el Factor Xa, apixaban impide la generación de trombina y el desarrollo de trombos. Estudios preclínicos de apixaban en modelos animales han demostrado eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis arterial y venosa, en dosis que prescribaban la hemostasia.  
**Farmacodinamia:**  
 Los efectos farmacodinámicos de apixaban reflejan el mecanismo de acción

337421B/000



(inhibición del FXa). Debido a la inhibición del FXa, apixaban prolonga parámetros de las pruebas de coagulación tales como el tiempo de protrombina (TP), RIN y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Los cambios que se observan en esas pruebas de coagulación con la dosis terapéutica prevista son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. No se recomienda para evaluar los efectos farmacodinámicos del apixaban. Apixaban reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.

Apixaban muestra también actividad anti-FXa, como se evidenció de la reducción de la actividad enzimática del Factor Xa en varios kits comerciales anti- FXa; sin embargo, los resultados difieren entre los kits. La actividad anti-FXa guarda una estrecha relación directa, lineal con la concentración plasmática de apixaban, de modo que alcanza valores máximos cuando apixaban alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas. La relación entre la concentración plasmática de apixaban y la actividad anti-FXa es aproximadamente lineal en un amplio intervalo de dosis de apixaban.

#### Farmacocinética:

##### Absorción:

La biodisponibilidad absoluta de apixaban es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg. Apixaban se absorbe rápidamente con concentraciones máximas (C<sub>max</sub>) que aparecen de 3 a 4 horas después de la ingesta del comprimido. La ingesta con alimentos no afecta el AUC ni la C<sub>max</sub> de apixaban en la dosis de 10 mg. Apixaban puede tomarse con o sin alimentos. Apixaban demuestra una farmacocinética lineal con aumentos de dosis proporcionales en la exposición a dosis orales de hasta 10 mg. En dosis de ≥ 25 mg, apixaban muestra una absorción limitada por la disolución con reducción de biodisponibilidad. Los parámetros de exposición al apixaban muestran variabilidad baja a moderada, que se expresa en una variabilidad intrasujeto y entre sujetos ~20% CV y ~30% CV, respectivamente.

Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, la exposición fue comparable a la exposición después de administración oral de 2 comprimidos completos de 5 mg. Después de la administración oral de 10 mg de apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la C<sub>max</sub> y el AUC fueron el 20% y 16% inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante.

Después de la administración de un comprimido triturado de 5 mg de apixaban disuelto en 60 ml de glucosa al 5% en agua (G5A) y administrado a través de una sonda nasogástrica, la exposición fue similar a la observada en otros ensayos clínicos con individuos sanos que recibieron una dosis oral única de un comprimido de 5 mg de apixaban.

Teniendo en cuenta el predecible perfil farmacocinética de apixaban proporcional a la dosis, los resultados de biodisponibilidad obtenidos de los estudios realizados son aplicables a dosis menores de apixaban.

##### 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:

Apixaban se elimina por diversas vías. De la dosis de apixaban administrada a seres humanos, cerca de 25% se recuperó en la forma de metabolitos, en su mayor parte en las heces. La excreción renal del apixaban representa alrededor de 27% de la depuración total. Se observaron contribuciones adicionales de la excreción biliar e intestinal directa en estudios clínicos y no clínicos, respectivamente. Apixaban tiene una depuración total cercana a 3,3 l/h y una vida media de aproximadamente 12 horas.

La O-desmetilación y la hidroxilación en la fracción 3-oxopiperidinilo son las rutas principales de biotransformación. Apixaban es metabolizado principalmente vía CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2J2. Apixaban intacto es el principal componente hallado en el plasma humano sin metabolitos circulantes activos presentes. Apixaban es un sustrato de las proteínas de transportadoras P-gp y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

#### Farmacocinética en poblaciones especiales:

##### Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad) mostraron concentraciones plasmáticas más altas que los más jóvenes, con valores medios del AUC que fueron aproximadamente 32% más altos y sin diferencia en la C<sub>max</sub>.

##### Insuficiencia renal:

La concentración máxima de apixaban no se vio afectada en la disfunción renal. La exposición al apixaban aumento en correlación con la disminución de la función renal, según se evaluó por la depuración medida de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 51-80 ml/min), moderada

(clearance de creatinina de 30-50 ml/min) y grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas (AUC) de apixaban aumentaron 16%, 29% y 44%, respectivamente, en comparación con las personas con clearance de creatinina normal. La disfunción renal no tuvo efecto evidente en la relación entre la concentración plasmática de apixaban y la actividad anti-FXa.

En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de apixaban se incrementó en un 36% en comparación con el observado en sujetos con función renal normal, cuando se administró una dosis única de 5 mg de apixaban inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de apixaban, disminuyó en un 14% el AUC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde con un clearance de apixaban de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban.

##### Insuficiencia hepática:

En un estudio en pacientes con insuficiencia hepática leve, (Child-Pugh A de 5 -6), y con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh B de 7-8) la farmacocinética y la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de apixaban no sufrieron alteraciones en los sujetos con insuficiencia hepática en relación a sujetos sanos. Los cambios en la actividad anti-Factor Xa y en la RIN fueron similares entre los sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada y los sujetos sanos.

##### Género:

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

##### Origen étnico y raza:

Los estudios no mostraron ninguna diferencia perceptible en la farmacocinética del apixaban entre los sujetos blancos o caucásicos, asiáticos y negros o afroamericanos. Los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional en pacientes que recibieron apixaban concordaron con dichos resultados.

##### Peso corporal:

En comparación con la exposición a apixaban en sujetos con peso corporal de 65 a 85 kg, el peso corporal > 120 kg se vio vinculado a una exposición aproximadamente 30% menor, y el peso corporal < 50 kg, a una exposición aproximadamente 30% mayor.

##### Relación farmacocinética/farmacodinamia:

Se ha evaluado la relación farmacocinética y farmacodinámica (PK-PD) entre la concentración plasmática de apixaban y varios puntos finales PD (actividad anti-FXa, RIN, PT, aPTT) después de la administración de un amplio intervalo de dosis (0,5 a 50 mg). La relación entre la concentración plasmática de apixaban y la actividad del antifactor Xa se describió mejor mediante un modelo lineal. La relación PK-PD observada en los pacientes que recibieron apixaban coincidió con la establecida en los sujetos sanos.

##### Datos preclínicos de seguridad:

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, de acuerdo con estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, poder carcinógeno, fertilidad y desarrollo embrionofetal, y toxicidad en animales jóvenes.

Los principales efectos observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica de apixaban en los parámetros de coagulación de la sangre. En los estudios de toxicidad, el aumento de la tendencia al sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo, dado que esto se puede atribuir a una sensibilidad menor de las especies no clínicas en comparación con los seres humanos, este resultado debe interpretarse con precaución cuando se lo extrapola a los seres humanos.

En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno (C<sub>max</sub> alrededor de 8, AUC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche.

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

##### Posología:

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

La dosis recomendada de apixaban es de 2,5 mg por vía oral dos veces al día. La dosis inicial se debe tomar de 12 a 24 horas después de la cirugía. Para decidir el momento de administración en esta ventana de tiempo, los médicos pueden considerar los beneficios potenciales de la anticoagulación precoz para la profilaxis de la TEV así como también los riesgos del sangrado posquirúrgico.

- En pacientes sometidos a una cirugía de reemplazo de cadera:

La duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días.

- En pacientes sometidos a una cirugía de reemplazo de rodilla:

La duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días.

##### Prevención del ACV 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 al menos dos de las siguientes características:

- Edad ≥ 80 años,
- Peso corporal ≤ 60 kg, o
- Creatinina serica ≥ 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 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, durante los primeros 7 días, seguida de 5 mg dos veces al día por vía oral. De acuerdo con las guías de tratamiento 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 apixaban 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 este indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1: 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 (ver ADVERTENCIAS).

##### Dosis omitidas:

Si deja de tomar una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente apixaban y luego continuar su régimen anterior de dos veces al día.

##### Cambio de tratamiento:

Se puede realizar el cambio de tratamiento de los anticoagulantes parenterales al apixaban (y viceversa) en la próxima dosis programada (ver Interacciones). Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

**Cambio de tratamiento con 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 RIN sea < 2.

**Cambio de tratamiento con apixaban a antagonistas de la vitamina K (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 RIN antes de la próxima dosis programada de apixaban. Se debe continuar con la administración conjunta de apixaban y AVK hasta que el RIN sea ≥ 2.

##### Posología en poblaciones especiales:

##### Pacientes de edad avanzada:

En prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP no es necesario ajustar la dosis.

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

##### 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 ACV 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 (clearance 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 ACV 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 clearance de creatinina < 15 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda el uso de apixaban.

##### Insuficiencia hepática:

El uso de apixaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado.

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (aminotransferasa de alanina [ALT]/aspartato transaminasa [AST] > 2 x límite superior de lo normal [ULN]) o bilirrubina total ≥ 1,5 x ULN fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe usar apixaban con precaución en esta población.

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

##### Peso corporal:

En la prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP no es necesario ajustar la dosis.

En la 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 sometidos a ablación por catéter (FANV):

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

##### Pacientes sometidos a cardioversión:

El tratamiento con apixaban 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 de tratamiento médico se debe considerar descartar la existencia de un trombo en la aurícula izquierda utilizando técnicas basadas en imágenes (por ejemplo, ecocardiografía transesofágica o tomografía) antes de la cardioversión.

Para asegurar una anticoagulación adecuada, a los pacientes que inician tratamiento con apixaban, 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 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, antes de la 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 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 hemostasia.

##### Población pediátrica:

No se han establecido la seguridad y la eficacia de apixaban en pacientes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

##### Forma de administración:

Vía oral.

Apixaban se debe tragar con agua, acompañado o no de 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 jugo 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, jugo de manzana, y puré de manzana hasta 4 horas.

#### CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Sangrado activo de trascendencia clínica.
- Enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante.

- Lesión o patología si se considera que supone riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente; hemorragia intracraneal reciente; sospecha o diagnóstico de vórices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas (UHF), 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 (ver Interacciones), cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso o arterial central o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.

#### ADVERTENCIAS:

##### 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 usar con precaución en situaciones clínicas que aumentan el riesgo de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de apixaban si se produce hemorragia grave.

Aunque el tratamiento con apixaban no requiere un monitoreo rutinario de su exposición, un estudio cuantitativo anti-Factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixaban permita ayudar en la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

Existe 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 (ver Contraindicaciones). El uso concomitante de apixaban con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado.

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

Después de una cirugía, el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria junto con apixaban no está recomendado.

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 apixaban.

En pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixaban, de un 1,8% al año a un 3,4% al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año.

En pacientes con fibrilación auricular que tenían SCA y/o se hubieran sometido a una ICP y un periodo de tratamiento planificado con un inhibidor de P2Y12, con o sin AAS, y anticoagulantes orales (ya sea apixabán o un antagonista de la vitamina K) durante 6 meses. El uso concomitante de AAS incrementó el riesgo de sangrado mayor según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) o sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR) en pacientes tratados con apixabán del 16,4% por año al 33,1% por año.

En pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS

solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor, clasificado según ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) para apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

**Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ACV isquémico agudo:** Existe una experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ACV isquémico agudo en pacientes a los que se administró apixaban.

##### Pacientes con prótesis valvulares cardíacas:

No se ha estudiado 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 antifosfolipídico:

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) incluyendo apixaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. 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 tromboticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

##### Cirugía y procedimientos invasivos:

El uso de apixaban debe discontinuarse 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.

Apixaban debe discontinuarse 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 puede retrasarse la cirugía o los procedimientos invasivos, deben tomarse las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado debe sopesarse con respecto a la urgencia de la intervención.

El uso de apixaban debe reiniciarse tan pronto como sea posible luego del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada.

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

##### Interrupción temporal:

La interrupción del tratamiento con anticoagulantes, incluyendo apixaban, 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 apixaban debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible.

##### Punción lumbar o anestesia raquídea/epidural:

Cuando se emplea anestesia neuraxial (anestesia raquídea o epidural) o se realiza punción raquídea (lumbar) o epidural, los pacientes tratados con agentes antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas están en riesgo de desarrollar un hematoma epidural o raquídeo que puede ocasionar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede aumentar con el uso posoperatorio de catéteres epidurales permanentes o el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse por lo menos 5 horas antes de la primera dosis de apixaban. El riesgo puede aumentar también con la punción epidural o raquídea traumática o repetida. La aparición de signos y síntomas de deterioro neurológico debe ser estrictamente monitoreado (p. ej., entumecimiento o debilidad de las piernas, distorsión del intestino o la vejiga). Ante cualquier deterioro neurológico, se requerirá diagnóstico y tratamiento urgente. Antes de la intervención neuraxial, el médico deberá ponderar los riesgos y beneficios posibles en pacientes que reciben o recibirán tratamiento anticoagulante con fines de tromboprofilaxis.

No existe experiencia clínica sobre el uso del apixaban con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de que exista dicha necesidad y de acuerdo con los datos de farmacocinética, debe transcurrir un intervalo de 20 a 30 horas (es decir, 2 veces la vida media) antes la última dosis de apixaban y la extracción del catéter, y se debe omitir al menos una dosis antes de retirar el catéter. La siguiente dosis de apixaban se puede administrar al menos 5 horas después de retirar el catéter. Al igual que con todos los nuevos anticoagulantes orales, la experiencia con el bloqueo neuraxial es limitada; por lo tanto, se recomienda suma