Mantixa 2,5/Mantixa 5

Apixaban 2,5 mg/Apixaban 5 mg

Comprimidos recubiertos

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Venta bajo receta — Industria Argentina

Por favor, lea esta información antes de comenzar el tratamiento con MANTIXA y cada vez que deba comprar otro envase del producto. Puede que se incluya nueva información de su utilidad. Esta información describe importante información de seguridad acerca de MANTIXA.
Esta información no reemplaza la indicación de su médico acerca de su condición clínica ni de su tratamiento.
El médico tratante debe informar al paciente de la disponibilidad de esta información para el paciente y debe instruirlo de leerla antes de comenzar con la ingesta del producto, además de la indicación de que debe tomar el producto solo de la forma que él lo prescriba.
Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.
"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

QUE ES MANTIXA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

MANTIXA contiene el principio activo apixaban y pertenece a un grupo de medicamentos llamados anticoagulantes. Este medicamento ayuda a prevenir la formación de coágulos de sangre al bloquear el Factor Xa, un elemento importante de la coagulación de la sangre.

Cada comprimido recubierto de MANTIXA 2,5 mg contiene:
Apixaban 2,5 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Triacetina, Óxido de hierro rojo, Opadry blanco (Hipromelosa, Triacetina, Dióxido de Titanio), Agua purificada c.s.

Cada comprimido recubierto de MANTIXA 5 mg contiene:
Apixaban 5,00 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Triacetina, Óxido de hierro rojo, Opadry blanco (Hipromelosa, Triacetina, Dióxido de Titanio), Agua purificada c.s.

MANTIXA se usa en adultos:

• Para prevenir la formación de coágulos de sangre (trombosis venosa profunda [TVP]) después de una operación de reemplazo de cadera o rodilla. Después de una operación de cadera o rodilla usted puede tener un mayor riesgo de que se le formen coágulos de sangre en las venas de las piernas. Esto puede causar hinchazón en las piernas, con o sin dolor. Si un coágulo de sangre viaja de la pierna a sus pulmones, puede impedir el flujo de sangre, causando dificultad para respirar, con o sin dolor de pecho. Esta condición médica (embolismo pulmonar) supone un riesgo para su vida y requiere atención médica inmediata.

• Para prevenir la formación de un coágulo sanguíneo en el corazón en pacientes con un latido irregular del corazón (fibrilación auricular) y al menos un factor de riesgo adicional. Los coágulos sanguíneos se pueden desprender, moverse hasta el cerebro y provocar un accidente cerebrovascular (ACV), o moverse a otros órganos evitando una correcta irrigación del mismo (también conocida como embolia sistémica). Un accidente cerebrovascular puede tener riesgo para la vida y requiere atención médica inmediata.

• Para tratar coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en los vasos sanguíneos de las piernas y/o de los pulmones.

QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR MANTIXA?
No tome MANTIXA
• Si es alérgico a apixaban o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
• Si sangra excesivamente o más de lo esperado
• Si tiene una enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de sangrado grave (como una úlcera activa o reciente del estómago o intestino, o hemorragia cerebral reciente)
• Si padece una enfermedad del hígado que aumente el riesgo de sangrado (coagulopatía hepática)
• Si está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (por ejemplo warfarina, rivaroxaban, dabigatrán o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante, mientras tenga una vía arterial o venosa y sea tratado con heparina para mantener esa vía abierta, o cuando se le inserte un tubo en un vaso sanguíneo (ablación por catéter) para tratar un ritmo cardiaco irregular (arritmia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Antes de prescribirle este medicamento, su médico evaluará su riesgo individual de presentar un accidente
cerebrovascular así como de presentar algún sangrado.
Informe a su médico antes de tomar este medicamento si presenta alguna de estas situaciones:
- un riesgo aumentado de sangrado como por ejemplo:
• trastornos hemorrágicos, incluyendo situaciones que resulten en una disminución de la actividad plaquetaria
• presión arterial muy alta, no controlada con tratamiento médico
• es usted mayor de 75 años
• pesa usted 60 kg o menos
- una enfermedad renal grave o si está sometido a diálisis
- un problema del hígado o historial de problemas del hígado
- tuvo un catéter o recibió una inyección en la columna vertebral (para anestesia o alivio del dolor). Su médico le indicará que deje pasar un mínimo de 5 horas después de retirar el catéter antes de tomar MANTIXA
- lleva una prótesis valvular cardíaca
- si su médico determina que su presión arterial es inestable o tiene previsto recibir otro tratamiento o ser sometido a una cirugía para extraer el coágulo de sangre de sus pulmones.

Tenga especial cuidado:
Si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolipídico (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre), informe a su médico para que modifique su tratamiento.
MANTIXA se utilizará con precaución en pacientes con alteraciones en la función del hígado.
MANTIXA debe usarse con precaución si usted presenta alguna condición que tenga un riesgo mayor de hemorragia. En caso de presentar hemorragia, debe suspender el medicamento y comunicarse inmediatamente con su médico.
Es muy importante que usted cumpla el tratamiento con MANTIXA siguiendo las indicaciones prescritas por su médico con el fin de evitar posibles complicaciones.
Es necesario que antes de realizarse cualquier cirugía o procedimiento médico u odontológico, usted informe a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos o cualquier personal de salud, que está tomando MANTIXA. Si necesita una intervención quirúrgica o un procedimiento que pueda provocar un sangrado, su médico le indicará suspender temporalmente la toma de este medicamento durante un tiempo. Si no está seguro si una intervención puede provocar un sangrado, consulte a su médico.

Las inyecciones intramusculares (aplicadas en el glúteo, hombro o muslo) pueden causar la aparición de hematomas en el sitio de la inyección en pacientes que reciben tratamiento con MANTIXA, por lo cual debe advertir previamente que está recibiendo este medicamento y evitar este tipo de inyecciones. Las inyecciones subcutáneas justo debajo de la piel) e intravenosas, por otra parte, no conducen a estas complicaciones.
Aún no existe un antídoto para MANTIXA, por lo cual es necesario que su médico evalúe continuamente el cumplimento de su tratamiento, así como la necesidad de ajustar o interrumpir el mismo en determinadas situaciones como por ejemplo, aparición de sangrados u otro efecto adverso, realización de cirugías, ajuste de dosis por cambios en el funcionamiento de sus riñones, posibles cambios en el efecto de MANTIXA debido al uso de otros medicamentos, necesidad de cambiar el tipo de anticoagulante, etc.

Niños y adolescentes
No se recomienda el uso de MANTIXA en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Uso de MANTIXA con otros medicamentos
Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos.
Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos de MANTIXA y algunos medicamentos pueden disminuir sus efectos.
Su médico decidirá si debe ser tratado con MANTIXA si está tomando estos medicamentos y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos de MANTIXA e incrementar la posibilidad de una hemorragia no deseada:
- algunos medicamentos para las infecciones fúngicas (por ejemplo, ketoconazol, etc.)
- algunos medicamentos antivirales para el VIH / SIDA (por ejemplo, ritonavir)
- otros medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (por ejemplo, enoxaparina, etc.)
- antinflamatorios o medicamentos para aliviar el dolor (por ejemplo, ácido acetilsalicílico o naproxeno). En especial si es usted mayor de 75 años y toma ácido acetilsalicílico, existe una mayor probabilidad de sufrir sangrado.
- medicamentos para la presión arterial alta o problemas de corazón (por ejemplo, diltiazem)
- medicamentos antidepresivos de la clase de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Los siguientes medicamentos pueden reducir la capacidad de MANTIXA de prevenir la formación de coágulos de sangre:
- medicamentos para el tratamiento de la epilepsia o convulsiones (por ejemplo, fenitoína, etc.)
- hierba de San Juan (hipérico- un medicamento a base de plantas para el tratamiento de la depresión)
- medicamentos para tratar la tuberculosis u otras infecciones (por ejemplo, rifampicina)

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
Se desconocen los efectos de MANTIXA sobre el embarazo y el feto. No debe tomar MANTIXA si está embarazada. Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada mientras toma MANTIXA.
Se desconoce si MANTIXA se excreta en la leche humana.
Pregunte a su médico antes de tomar este medicamento durante la lactancia. Ellos le indicarán si debe interrumpir la lactancia o dejar de tomar o no empezar a tomar MANTIXA.

CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS
MANTIXA no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas
MANTIXA contiene lactosa (un tipo de azúcar) y sodio.
Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a ciertos azúcares, hable con él antes de tomar este medicamento.

CÓMO TOMAR MANTIXA
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

Dosis
Tome el comprimido con agua. MANTIXA puede tomarse con o sin alimentos.
Si tiene dificultad para ingerir el comprimido entero, hable con su médico sobre otras posibles formas de tomar MANTIXA.
El comprimido se puede triturar y mezclar con agua, glucosa al 5% en agua, jugo de manzana o puré de manzana inmediatamente antes de tomarlo.
Trate de tomar los comprimidos a la misma hora cada día para conseguir un mejor efecto del tratamiento.

Instrucciones para triturar:
Triturar los comprimidos con un mortero.
Transferir todo el polvo cuidadosamente en un recipiente adecuado, mezclando el polvo con una pequeña cantidad, por ejemplo, 30 ml (2 cucharadas), de agua o cualquiera de los líquidos mencionados para hacer la mezcla.
Ingerir la mezcla.
Enjuagar el mortero y mano del mortero que se han utilizado para triturar el comprimido y el envase, con una pequeña cantidad de agua o uno de los líquidos (por ejemplo 30 ml), e ingerir ese líquido.
Si fuera necesario, su médico también podría administrarle el comprimido triturado de MANTIXA mezclado en 60 ml de agua o glucosa al 5% en agua, a través de una sonda nasogástrica.

Tome MANTIXA de acuerdo con las siguientes recomendaciones:
Para prevenir la formación de coágulos de sangre en operaciones de sustitución de cadera o rodilla.
La dosis recomendada de MANTIXA es de un comprimido de MANTIXA 2,5 mg dos veces al día.
Por ejemplo, tome un comprimido por la mañana y otro por la noche. Trate de tomar los comprimidos a la misma hora cada día para conseguir un mejor efecto del tratamiento.
Debe tomar el primer comprimido entre 12 a 24 horas después de la operación.
Si se ha sometido a una cirugía mayor de cadera, generalmente tomará los comprimidos durante un período de 32 a 38 días.
Si se ha sometido a una cirugía mayor de rodilla, generalmente tomará los comprimidos durante un período de 10 a 14 días.

Para prevenir la formación de un coagulo de sangre en el corazón en los pacientes con un latido irregular del corazón y al menos un factor de riesgo adicional.
La dosis recomendada de MANTIXA es de un comprimido de 5 mg dos veces al día.

La dosis recomendada de MANTIXA es de un comprimido de 2,5 mg dos veces al día si:

- tiene la función renal gravemente disminuida
- tiene dos o más de los siguientes factores:

- sus resultados de los análisis de sangre sugieren un deficiente funcionamiento del riñón (el valor de creatinina sérica es de 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) o superior
- tiene una edad igual o superior a 80 años
- su peso es igual o inferior a 60 kg

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día; por ejemplo, un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche.

Para tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas v en los vasos sanguíneos de los pulmones:
La dosis recomendada es de dos comprimidos de MANTIXA 5 mg dos veces al día durante los primeros 7 días, por ejemplo, dos comprimidos por la mañana y dos comprimidos por la noche.
Después de 7 días la dosis recomendada es de un comprimido de MANTIXA 5 mg dos veces al día, por ejemplo, un comprimido por la mañana y otro por la noche.

Para prevenir que los coágulos de sangre vuelvan a producirse después de 6 meses de tratamiento:
La dosis recomendada es de un comprimido de MANTIXA 2,5 mg dos veces al día, por ejemplo, un comprimido por la mañana y otro por la noche.
Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

Su médico puede cambiar su tratamiento anticoagulante tal como se indica a continuación:
- Cambio de MANTIXA o medicamentos anticoagulantes
Deje de tomar MANTIXA. Inicie el tratamiento con los medicamentos anticoagulantes (por ejemplo heparina) en el momento que le hubiera correspondido tomar el próximo comprimido.
- Cambio de medicamentos anticoagulantes a MANTIXA
Deje de tomar medicamentos anticoagulantes. Inicie el tratamiento con MANTIXA en el momento que tenga que tomar la próxima dosis de un medicamento anticoagulante, y entonces continúe con normalidad.
- Cambio de un tratamiento con anticoagulantes que contiene antagonistas de la Vitamina K (por ejemplo warfarina/acenocumarol) a MANTIXA.
Deje de tomar el medicamento que contiene un antagonista de la Vitamina K. Su médico necesitará realizarle análisis de sangre e indicarle cuándo empezar a tomar MANTIXA.
- Cambio del tratamiento con MANTIXA o un tratamiento anticoagulante que contiene un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina/acenocumarol).
Si su médico le indica que debe empezar a tomar un medicamento que contiene un antagonista de la vitamina K, continúe tomando MANTIXA durante al menos 2 días después de su primera dosis del medicamento que contiene un antagonista de la vitamina K. Su médico necesitará realizarle análisis de sangre e indicarle cuándo dejar de tomar MANTIXA.

Pacientes sometidos a cardioversión
Si su latido cardíaco necesita ser recuperado mediante un proceso llamado cardioversión, tome MANTIXA en los momentos que su médico le indique para prevenir coágulos de sangre en los vasos sanguíneos del cerebro y otros vasos sanguíneos del cuerpo.

Si toma más MANTIXA del que debe
Informe inmediatamente a su médico si ha tomado una dosis mayor que la dosis recetada de MANTIXA. Lleve el envase del medicamento a su médico, aunque no queden comprimidos.
Si toma más MANTIXA que la dosis recomendada, puede aumentar el riesgo de sangrado. Si ocurre una hemorragia, pueden ser necesarias una cirugía, transfusiones de sangre.

Si olvidó tomar MANTIXA
Tome la dosis en cuanto se acuerde y tome la siguiente dosis de MANTIXA a la hora habitual.
Después, siga tomando el medicamento, como de costumbre.

Si tiene dudas sobre qué hacer o si olvidó tomar más de una dosis, consulte a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con MANTIXA
NO INTERRUMPA EL TRATAMIENTO CON MANTIXA SIN HABLAR PRIMERO CON SU MEDICO, PORQUE EL RIESGO DE DESARROLLAR UN COAGULO DE SANGRE AUMENTA SI INTERRUMPLE EL TRATAMIENTO.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Al igual que todos los medicamentos, MANTIXA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
MANTIXA puede administrarse en tres condiciones distintas. Los efectos adversos conocidos y la frecuencia con que se producen pueden ser distintos y por tanto se indican por separado a continuación.
Para esas condiciones, el efecto adverso más frecuente de MANTIXA es el sangrado, que puede poner en peligro la vida del paciente y requiere atención médica inmediata.
Si usted presenta uno o más de los siguientes síntomas o eventos adversos, debe acudir de inmediato a su médico.
Los siguientes efectos adversos se han notificado cuando se tomó MANTIXA en la prevención de la formación de coágulos sanguíneos en las operaciones de reemplazo de codero o rodilla.
Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
• Anemia, que puede causar cansancio o palidez
• Sangrado que incluye:
• hematoma e hinchazón
• Náuseas (sensación de malestar)
Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
. Disminución del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación)
. Sangrado:
• después de una operación, que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración) o del sitio de una inyección.
. del estómago, el intestino o sangre brillante/roja en las heces
. sangre en la orina
. por la nariz
. por la vagina
. Presión arterial baja que puede producir desvanecimiento o latidos más rápidos del corazón.
. Los análisis de sangre pueden mostrar:
. función anormal del hígado
. aumento de algunas enzimas del hígado
. aumento de la bilirrubina, un producto derivado de los glóbulos rojos de la sangre, que puede causar coloración amarilla de la piel y los ojos.
. Picazón
Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)
. Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)que pueden causar: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. Informe a su médico inmediatamente si sufre cualquiera de estos síntomas.
. Sangrado:
en un músculo
en los ojos
de las encías y tos con sangre
del recto
. caída del pelo
Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
. Sangrado:
en el cerebro o médula espinal
en los pulmones o garganta
en la boca
dentro del abdomen o dentro del espacio detrás de la cavidad abdominal
de hemorroides
pruebas que muestren sangre en orina o heces
. Erupción en la piel
Los siguientes efectos adversos se han notificado cuándo se toma MANTIXA para prevenir la formación de coágulos sanguíneos en el corazón en pacientes con latido irregular del corazón y al menos un factor de riesgo adicional.
Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
. Sangrado que incluye:
. sangre en los ojos
. sangrado del estómago, el intestino o sangre oscura/negra en las heces
. por el recto
. sangre en orina
. sangrado de la nariz
. sangre de las encías
. hematoma e hinchazón
. Anemia que puede producir cansancio o palidez
. Baja presión de la sangre que puede producir desmayos o aumento de los latidos del corazón
. Náusea (y mareos)
. estudios de sangre que pueden evidenciar:
. aumento de la gamma- glutamil transferasa
Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
. sangrado:
. en el cerebro o la columna espinal
. en la boca o tos con sangre
. en el abdomen o vagina
. sangre brillante/roja en las heces
. sangrado después de una operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración) o lugar de inyección
. de hemorroides
. estudios que evidencien sangre en heces u orina
. Reducción del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación)
. Estudios de sangre que pueden mostrar
. función anormal del hígado
aumento de algunas enzimas del hígado
aumento de la bilirrubina, un producto de la ruptura de las células rojas de la sangre, que puede provocar coloración amarilla de la piel y los ojos
. Picazón
. Erupción en la piel
. Caída del cabello
. Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que pueden producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar.
Contacte con su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos síntomas
Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)
. Sangrado:
. en los pulmones o la garganta
. dentro del espacio detrás de la cavidad abdominal
. dentro del músculo
Los siguientes efectos adversos se han comunicado cuando se toma MANTIXA para tratar o prevenir que los coágulos de sangre vuelvan a producirse en las venas de las piernas v en los vasos sanguíneos de los pulmones
Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
. sangrado que incluye:
. de la nariz
. de las encías
. sangre en la orina
. hematoma e hinchazón
. del estómago, del intestino o del recto
. en la boca
. de la vagina
. Anemia que puede provocar cansancio o palidez
Reducción del número de plaquetas en sangre (que puede afectar la coagulación)
. Náusea (y mareos)
. Erupción cutánea
. Estudios de sangre que pueden mostrar:
. aumento de la gamma- glutamil transferasa o alanino aminotransferasa
Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
. Baja presión de la sangre que puede producir desmayos o aumento de los latidos del corazón
. Sangrado:
. en los ojos
. en la boca o tos con sangre
. sangre brillante/roja en las heces
. pruebas que muestran sangre en las heces o en la orina
. sangrado después de una operación que incluye hematoma e hinchazón, secreción de sangre o líquido procedente de la herida/incisión quirúrgica (supuración) o lugar de inyección
. de hemorroides
. del interior del músculo
. Picazón
. Caída del cabello
. Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que pueden producir: hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y/o garganta y dificultad para respirar. **Contacte con su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos síntomas.**
. Pruebas de sangre que pueden mostrar:
. función anormal del hígado
. aumento de algunas enzimas del hígado
. aumento de la bilirrubina, un producto de la ruptura de las células rojas de la sangre, que puede producir coloración amarilla de la piel y los ojos
Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)
. sangrado:
. en el cerebro o en la médula espinal
. en los pulmones
Desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
. Sangrado:
. dentro del abdomen o dentro del espacio detrás de la cavidad abdominal
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
Es importante que su médico notifique la sospecha de reacciones adversas, por tratarse de medicamentos de uso reciente.

SOBREDOSIFICACIÓN
No hay antídoto contra MANTIXA. Una sobredosis de apixaban puede aumentar el riesgo de sangrado.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
-Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666/2247.
-Hospital Nacional Prof. A. Posadas (011) 4654-6648/658-7777.
-Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde (011) 4300-2115/4362-6063.
-Hospital de Pediatría Sor María Ludovico (0221) 451-5555.

"Ante la aparición de eventos no deseados descriptos o no en el prospecto, solicitamos lo comunique al Tel: 0800-362-1498. Megalabs Argentina S.A.U."

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp ó llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento
PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°59865
Fecha de última revisión: Marzo 2023.

Megalabs
Megalabs Argentina S.A.U.
Cuba 2760 - Buenos Aires
Director Técnico: Gustavo H. Aguirre - Farmacéutico

2005140007A

Mantixa 2,5/Mantixa 5
Apixaban 2,5 mg/Apixaban 5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta — Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de MANTIXA 2,5 mg contiene:
Apixaban 2,5 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lactosa Anhidra , Celulosa microcristalina, Laurilsulfato de sodio , Estearato de magnesio ,Hipromelosa, triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de MANTIXA 5 mg contiene:
Apixaban 5,00 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lactosa Anhidra , Celulosa microcristalina, Laurilsulfato de sodio , Estearato de magnesio ,Hipromelosa, triacetina, Dióxido de Titanio, Óxido de hierro rojo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente Antitrombótico, inhibidor directo del Factor Xa.
Código ATC: B01 AF02.

INDICACIONES
Prevención de eventos de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución 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; pacientes de 75 años o mayores; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (igual o menor a 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.

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

Propiedades farmacodinámicas
Los efectos farmacodinámicos del apixaban reflejan el mecanismo de acción (inhibición del FXa). Debido a la inhibición del FXa, el apixaban prolonga parámetros de las pruebas de coagulación tales como el tiempo de protrombina (PT), RIN y el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTTa). Los cambios que se observan en esas pruebas de coagulación con la dosis terapéutica prevista son pequeños y están sujetos a gran variabilidad. No se recomienda basar en ellos la evaluación de los efectos farmacodinámicos del apixaban. En el ensayo de generación de trombina, apixaban reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano.
El 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. Los datos de los estudios clínicos se encuentran solamente disponibles para el estudio cromogénico de heparina Rotachrom. La actividad anti-FXa guarda una estrecha relación directa, lineal con la concentración plasmática del apixaban, de modo que alcanza valores máximos cuando el apixaban alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas. La relación entre la concentración plasmática del apixaban y la actividad anti-FXa es aproximadamente lineal en un amplio intervalo de dosis de apixaban. La Tabla 1 a continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación. En pacientes que toman apixaban para la prevención del TEV después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, los resultados demuestran una fluctuación menor de 1,6 veces en la actividad anti-FXa de pico a valle.
En pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman apixaban para la prevención del ACV y de la embolia sistémica, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,7 veces en la actividad anti- factor Xa máxima a mínima. En pacientes que tomen apixaban para el tratamiento de la TVP y de la EP
o 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.

Tabla 1: Exposición y Actividad anti-Factor Xa en estado estacionario

	Apix. C_{max} (ng/ml)	Apix. C_{min} (ng/ml)	Actividad Anti-Xa Max de Apix. (IU/ml)	Actividad Anti-Xa Min de Apix. (IU/ml)
	Mediana [Percentil 5/95]			
Prevención del TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla				
2,5 mg dos veces al día	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevención del ACV y de la embolia sistémica: FANV				
2,5 mg dos veces al día *	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dos veces al día	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP				
2,5 mg dos veces al día	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dos veces al día	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dos veces al día	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

** Población con dosis ajustadas basadas en 2 de los 3 criterios de reducción de dosis del ensayo ARISTOTLE.*

Aunque el tratamiento con apixaban no requiere vigilancia sistemática de la exposición, el estudio cuantitativo de anti-FXa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en que el conocimiento de la exposición al apixaban puede ayudar a fundamentar decisiones clínicas; p. ej., sobredosis y cirugía de urgencia.

Eficacia y seguridad clínicas
Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.
El programa clínico del apixaban tuvo por objeto demostrar la eficacia y seguridad del apixaban para la prevención de TEV en una amplia variedad de pacientes adultos que se sometieron a sustitución electiva de cadera o rodilla. Un total de 8.464 pacientes fueron asignados al azar en dos estudios fundamentales, doble ciegos y multinacionales, en los que se comparó el apixaban, 2,5 mg por vía oral dos veces al día (4.236 pacientes) con enoxaparina, 40 mg una vez al día (4.228 pacientes). Incluidos en este total había 1.262 pacientes (618 en el grupo de apixaban) de 75 años de edad o mayores, 1.004 pacientes (499 en el grupo de apixaban) con bajo peso corporal (60 kg o menos), 1.495 pacientes (743 en el grupo de apixaban) con índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de 33 kg/m2, y 415 pacientes (203 en el grupo de apixaban) con insuficiencia renal moderada.
El estudio ADVANCE-3 incluyó 5.407 pacientes que se sometieron a sustitución electiva de cadera, y el estudio ADVANCE-2, a 3.057 pacientes sometidos a sustitución electiva de rodilla. Los sujetos recibieron apixaban, 2,5 mg por vía oral dos veces al día o enoxaparina, 40 mg por vía subcutánea una vez al día. La primera dosis de apixaban se dio entre 12 y 24 horas después de la cirugía, mientras que la enoxaparina se inició 9 a 15 horas antes de la cirugía. Tanto el apixaban como la enoxaparina se administraron durante 32 a 38 días en el estudio ADVANCE-3 y durante 10 a 14 días en el estudio ADVANCE-2.
De acuerdo con los antecedentes de los pacientes en la población estudiada de ADVANCE-3 y ADVANCE-2 (8.464 pacientes), el 46% tenía hipertensión, el 10% tenía hiperlipidemia, el 9% tenía diabetes y el 8% tenía enfermedad arterial coronaria.
El apixaban demostró una reducción estadísticamente significativa en el punto final primario compuesto de todas las TEV /todas las muertes de cualquier causa, y en el punto final primario compuesto de TEV mayor, trombosis venosa profunda (TVP) proximal, EP no mortal y muerte relacionada con TEV, en comparación con la enoxaparina, en la cirugía electiva de sustitución de cadera o de rodilla (ver la Tabla 2).

Tabla 2: Resultados de eficacia en estudios pivotales de Fase III

Estudio	ADVANCE-3 (cadera)			ADVANCE-2 (rodilla)		
Tratamiento del estudio Dosis Duración del tratamiento	Apixaban 2,5 mg 2 veces al día 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg 1 vez al día 35 ± 3 d	Valor p	Apixaban 2,5 mg 2 veces al día 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg 1 vez al día 12 ± 2 d	Valor p
Todas las TEV/muertes por cualquier causa						
Número de eventos/sujetos Tasa de eventos	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	< 0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	< 0,0001
Riesgo relativo IC 95%	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
	TEV mayor					
Número de eventos/sujetos Tasa de eventos	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	0,0107	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	0,0373
Riesgo relativo IC 95%	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

Los puntos finales primarios de seguridad de sangrado mayor, el compuesto de sangrado mayor, sangrado no mayor de trascendencia clínica (CRNM) y todos los sangrados, mostraron tasas similares entre los pacientes tratados con apixaban, 2,5 mg, y con enoxaparina, 40 mg (ver la Tabla 3). Todos los criterios de sangrado incluyeron el sangrado del sitio quirúrgico.

Tabla 3: Resultados de eficacia en estudios pivotales de Fase III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg 2 veces al día 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg 1 vez al día 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg 2 veces al día 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg 1 vez al día 12 ± 2 d
Todos los tratados	n = 2.673	n = 2.659	n = 1501	n = 1.508
Período de tratamiento[1]				
Mayor	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Mortal	0	0	0	0
Mayor + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Todos	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg 2 veces al día 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg 1 vez al día 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg 2 veces al día 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg 1 vez al día 12 ± 2 d
Período de tratamiento posquirúrgico[2]				
Mayor	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Mortal	0	0	0	0
Mayor + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Todos	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

** Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado del sitio quirúrgico*
1Incluye eventos que ocurrieron después de la primera dosis de enoxaparina (prequirúrgicos)
2Incluye eventos que ocurrieron después de la primera dosis de apixaban (posquirúrgicos)

La incidencia general global de reacciones adversas de sangrado, anemia y anomalías de las transaminasas (p. ej., niveles de GPT) fue numéricamente inferior en los pacientes tratados con apixaban en comparación con los tratados con enoxaparina en los estudios de Fases II y III de cirugía electiva de sustitución de cadera y de rodilla.
En el estudio de la cirugía de sustitución de rodilla durante el período de tratamiento, en el grupo tratado con apixaban se diagnosticaron 4 casos de embolia pulmonar (EP) mientras que en el grupo tratado con enoxaparina no se diagnosticó ninguno. No se puede brindar ninguna explicación sobre esta cantidad mayor de EP.
Pacientes sometidos a cardioversión
El estudio EMANATE, abierto, multicéntrico, reclutó a 1500 pacientes sin tratamiento anticoagulante previo o en tratamiento de menos de 48 horas, con FANV programada para cardioversión. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a apixaban o heparina y/o AVK, para la prevención de acontecimientos cardiovasculares. Se realizó cardioversión eléctrica o farmacológica después de 5 dosis de 5 mg dos veces al día de apixaban (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados; ver Posología y Modo de Administración) o al menos 2 horas después de una dosis de carga de 10 mg (o una dosis de carga de 5 mg en pacientes seleccionados; ver Posología y Modo de Administración) si se requería lcardioversión. En el grupo de apixaban, 342 pacientes recibieron una dosis de carga (331 pacientes recibieron la dosis de 10 mg y 11 pacientes recibieron la dosis de 5 mg).
No se produjeron infartos (0%) en el grupo de apixaban (n = 753) y se produjeron 6 (0,80%) infartos en el grupo de heparina y/o AVK (n = 747; RR 0,00, 95% IC 0,00; 0,64).
Se notificó muerte por cualquier causa en 2 pacientes (0,27%) en el grupo de apixaban y 1 paciente (0,13%) en el grupo de heparina y/o AVK. No se notificaron acontecimientos de embolia sistémica.
Se produjeron acontecimientos de sangrado mayor y NMCR en 3 (0,41%) y 11 (1,50%) pacientes, respectivamente, en el grupo de apixaban, en comparación con 6 (0,83%) y 13 (1,80%) pacientes en el grupo de heparina y/o AVK.
Este estudio exploratorio demostró una eficacia y seguridad comparables entre el grupo tratado con apixaban y el grupo tratado con heparina y/o AVK en procedimientos de cardioversión.
Prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV) En el programa clínico (ARISTOTLE: apixaban frente a warfarina, AVERROES: apixaban frente a ácido acetilsalicílico) se aleatorizaron un total de 23.799 pacientes incluyendo 11.927 aleatorizados a apixaban. El programa se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para la prevención del
ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y uno o más factores adicionales de riesgo, tales como:
- ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos
- edad de 75 años o mayores
- hipertensión
- diabetes mellitus
- insuficiencia cardíaca sintomática mayor o igual a Clase 2 escala NYHA (New York Heart Association).

Estudio ARISTOTLE

En el estudio ARISTOTLE se aleatorizaron un total de 18.201 pacientes a un tratamiento doble-ciego con 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados [4,7%], ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN) o warfarina (objetivo de RIN 2,0-3,0). Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 20 meses.
La edad media fue de 69,1 años, el score CHADS2 medio fue 2,1; y el 18,9% de los pacientes había sufrido previamente un ACV o ataque isquémico transitorio.
En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en el punto final primario de prevención del ACV (hemorrágico o isquémico) y de la embolia sistémica (ver Tabla 4) en comparación con warfarina.

Tabla 4: Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE

	Apixaban N=9120 n (%/año)	Warfarina N=9081 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor p
ACV o embolia sistémica	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
ACV				
Isquémico o no especificado	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorrágico	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolia sistémica	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Para pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR) (RIN 2-3) fue de un 66%.
El apixaban demostró una reducción del ACV y embolia sistémica en comparación con warfarina a lo largo de los diferentes niveles de TTR; en el cuartil superior de TTR con respecto al centro, el cociente de riesgo HR (hazard ratio) de apixaban frente a warfarina fue 0,73 (95% IC; 0,38; 1,40).
Los puntos finales secundarios principales de sangrado mayor y muerte por cualquier causa se evaluaron en una estrategia jerárquica pre-especificada para controlar el error tipo 1 global en el estudio. También se consiguió una superioridad estadísticamente significativa en los puntos finales secundarios tanto
de sangrado mayor como de muerte por cualquier causa (ver Tabla 5). Cuanto mejor es el control en el monitoreo del RIN, los beneficios observados para apixaban en comparación con warfarina en relación a muerte por cualquier causa disminuyen.

Tabla 5: Puntos finales secundarios en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE

	Apixaban N = 9088 n (%/año)	Warfarina N = 9052 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor p
Sangrado				
Mayor*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Fatal	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraneal	52 (0,33)	122 (0,80)		
Mayor + NMCR	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Todos	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Otros puntos finales				
Muerte por cualquier causa	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarto de miocardio	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

** Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH).*

En el estudio ARISTOTLE la tasa de discontinuación total debido a reacciones adversas fue del 1,8% para apixaban y 2,6% para warfarina.
Los resultados de eficacia para los subgrupos pre-especificados, incluyendo el score CHADS2, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ACV o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados de eficacia primaria para la población global estudiada en el estudio.
La incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado gastrointestinal superior, inferior y rectal) fue 0,76%/año con apixaban y 0,86%/año con warfarina.
Los resultados de sangrado mayor para los grupos pre-especificados, incluyendo el score CHADS2, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ACV o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados para la población global estudiada en el estudio.

Estudio AVERROES

En el estudio AVERROES un total de 5.598 pacientes considerados por los investigadores como no candidatos a la terapia con los antagonistas de la vitamina K (AVK), fueron aleatorizados al tratamiento con 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados [6,4%], ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN) o con ácido acetilsalicílico (AAS). El AAS fue administrado en una dosis diaria de 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%), o 324 mg (6,6%) a criterio del investigador. Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 14 meses. La edad media fue de 69,9 años, el score CHADS2 medio fue 2,0 y el 13,6% de los pacientes había sufrido previamente un ACV o ataque isquémico transitorio.
En el estudio AVERROES las razones más comunes por las que los pacientes se consideraron no adecuados a la terapia con AVK incluyeron incapacidad/imposibilidad para conseguir valores RIN dentro del intervalo requerido (42,6%), pacientes que rechazaron el tratamiento con AVK (37,4%), score de CHADS2 igual a 1 junto a la recomendación del médico para no usar AVK (21,3%), pacientes en los que no se podía asegurar la adherencia a las instrucciones del tratamiento con AVK (15,0%), y dificultad real o potencial para contactar al paciente en caso de un cambio urgente de la dosis (11,7%).
El estudio AVERROES fue interrumpido prematuramente basándose en una recomendación del Comité independiente de Monitoreo de Datos (Data Monitoring Committee) debido a la clara evidencia de reducción del ACV y embolia sistémica con un perfil de seguridad aceptable.
En el estudio AVERROES la tasa global de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 1,5% para apixaban y 1,3% para AAS.
En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en el punto final primario de eficacia, en prevención de ACV (hemorrágico, isquémico o no especificado) y de la embolia sistémica (ver Tabla 6) en comparación con AAS.

Tabla 6: Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio AVERROES

	Apixaban N = 2807 n (%/año)	Ácido acetilsalicílico N = 2791 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor p
ACV o embolia sistémica*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
ACV				
Isquémico o no especificado	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorrágico	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Embolia sistémica	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
ACV, embolia sistémica, IM, o muerte vascular *†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarto de miocardio	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Muerte vascular	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Muerte por cualquier causa†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

** Evaluados siguiendo una estrategia de prueba secuencial para controlar el error tipo 1 global en el estudio*
† Punto final secundario

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor entre apixaban y AAS (ver Tabla 7).

Tabla 7: Eventos de sangrado en pacientes con fibrilación auricular en el estudio AVERROES

	Apixaban N = 2798 n(%/año)	Ácido acetilsalicílico N = 2780 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor p
Mayor*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatal, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraneal, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Mayor + NMCR†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Todos	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

** Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH).*
† Sangrado no-mayor clínicamente relevante

Tratamiento de la TVP y de la EP, y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP
El programa clínico (AMPLIFY: apixaban frente a enoxaparina/warfarina, AMPLIFY-EXT: apixaban frente a placebo) se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de apixaban para el tratamiento de la TVP y/o EP (AMPLIFY), y la terapia extendida para la prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la TVP y/o EP (AMPLIFY-EXT). Ambos estudios fueron ensayos aleatorizados, de grupos paralelos, doble-ciego, multinacionales en pacientes con TVP proximal sintomática o EP sintomática. Las variables clave de seguridad y eficacia fueron evaluadas por un comité ciego independiente.

Estudio AMPLIFY

En el estudio AMPLIFY un total de 5.395 pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento con apixaban 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de 5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral durante 6 meses, o enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea durante al menos 5 días (hasta conseguir un RIN igual o mayor a 2) y warfarina (objetivo de RIN en un rango 2,0-3,0) por vía oral durante 6 meses.
La edad media fue de 56,9 años y el 89,8% de los pacientes aleatorizados padecía eventos de TEV no provocados.
Para los pacientes aleatorizados a warfarina, el porcentaje del tiempo medio en el rango terapéutico (RIN 2,0-3,0) fue de 60,9. Apixaban mostró una reducción en el TEV sintomático recurrente o muerte relacionada con TEV en los distintos niveles de TTR; en el cuartil más alto de TTR respecto al control de los centros, el riesgo relativo de apixaban vs enoxaparina/warfarina fue de 0,79 (95% IC; 0,39; 1,61).
En el estudio, apixaban demostró ser no-inferior a enoxaparina/warfarina en la variable primaria compuesta por TEV sintomático recurrente adjudicado (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte relacionada con TEV (ver Tabla 8).

Tabla 8: Resultados de eficacia del estudio AMPLIFY

	Apixaban N=2609 n (%)	Enoxaparina/Warfarina N=2635 n (%)	Riesgo relativo (95% IC)
TEV o Muerte relacionada con TEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Muerte relacionada con TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV o muerte por cualquier causa	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
TEV o muerte de origen cardiovascular	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
TEV, muerte relacionada con TEV, o sangrado mayor	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

** No inferior comparado con enoxaparina/warfarina (valor p <0,0001)*

La eficacia de apixaban en el tratamiento inicial del TEV fue consistente entre pacientes que fueron tratados por una EP [Riesgo relativo 0,9; 95% IC (0,5, 1,6)] o TVP [Riesgo relativo 0,8; 95% IC (0,5; 1,3)]. La eficacia entre los subgrupos, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), función renal, extensión del índice de EP, localización del trombo de la TVP, y uso previo de heparina parenteral fue en general consistente.
La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor. En el estudio, apixaban fue estadísticamente superior a enoxaparina/warfarina en la variable principal de seguridad [Riesgo relativo 0,31, 95% de intervalo de confianza (0,17; 0,55), valor-p menor a 0,0001] (ver Tabla 9).

Tabla 9: Resultados de Sangrado en el estudio AMPLIFY

	Apixaban N=2676 n (%)	Enoxaparina/Warfarina N=2689 n (%)	Riesgo relativo (95% IC)
Mayor	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Mayor + NMCR	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Menor	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Todos	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

El sangrado mayor y sangrado NMCR adjudicados, en cualquier lugar del cuerpo fueron por lo general inferiores en el grupo de apixaban cuando se compara con el grupo de enoxaparina/warfarina. Se produjo sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado en 6 (0,2%) pacientes tratados con apixaban y 17 (0,6%) pacientes tratados con enoxaparina/warfarina.

Estudio AMPLIFY-EXT

En el estudio AMPLIFY-EXT un total de 2.482 pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con 2,5 mg de apixaban dos veces al día por vía oral, apixaban 5 mg dos veces al día por vía oral, o placebo durante 12 meses después de completar entre 6 y 12 meses de tratamiento anticoagulante inicial. De éstos, 836 pacientes (33,7%) participaron en el estudio AMPLIFY antes de incluirse en el estudio AMPLIFY -EXT.
La edad media fue de 56,7 años y el 91,7% de los pacientes aleatorizados padecía eventos de TEV no provocados.
En el estudio, ambas dosis de apixaban fueron estadísticamente superiores a placebo en la variable primaria de TEV sintomático recurrente (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte por cualquier causa (ver Tabla 10).

Tabla 10: Resultados de eficacia del estudio AMPLIFY-EXT

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Riesgo relativo (95% IC) Apix 2,5 mg frente a placebo	Riesgo relativo (95% IC) Apix 5,0 mg frente a placebo
	n (%)				
TEV o muerte por cualquier causa	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)¥	0,19 (0,11; 0,33)¥
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Muerte por cualquier causa	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
TEV recurrente o muerte relacionada con TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
TEV recurrente o muerte de origen CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
TVP no fatal†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
EP no fatal†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Muerte relacionada con TEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ Valor-p menor a 0,0001
** Para pacientes con más de un evento a fin de atribuirlos a la variable compuesta, sólo fue notificado el primer evento (ej, si un sujeto experimenta tanto una TVP y después una EP, solo se notificó la TVP).*
† Los sujetos individuales podían experimentar más de un evento y se representaron en ambas clasificaciones.

La eficacia de apixaban para la prevención de las recurrencias de un TEV se mantuvo entre los subgrupos, incluyendo edad, sexo, IMC, y función renal.
La variable de seguridad primaria fue el sangrado mayor durante el periodo de tratamiento. En el estudio, la incidencia de sangrado mayor para ambas dosis de apixaban no fue estadísticamente distinta de la del placebo. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor, sangrado NMCR, sangrado menor, y todos los tipos de sangrado entre los grupos de tratamiento con apixaban 2,5 mg dos veces al día y placebo (ver Tabla 11).

Tabla 11: Resultados de Sangrado en el Estudio AMPLIFY-EXT

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=811)	Placebo (N=826)	Riesgo relativo (95% IC) Apix 2,5 mg frente a placebo	Riesgo relativo (95% IC) Apix 5,0 mg frente a placebo
	n (%)				
Mayor	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Mayor + NMCR	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Menor	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Todos	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Los casos de sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado se produjeron en 1 (0,1%) paciente tratado con la dosis de 5 mg de apixaban dos veces al día, no hubo en los pacientes tratados con la dosis de 2,5 mg de apixaban dos veces al día y en 1 (0,1%) paciente tratado con placebo.

Propiedades Farmacocinéticas
Absorción
La biodisponibilidad absoluta del apixaban es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg. El apixaban se absorbe rápidamente con concentraciones máximas (Cmax) que aparecen de 3 a 4 horas después de la ingesta del comprimido. La ingesta con alimentos no afecta el ABC ni la Cmax de apixaban en la dosis de 10 mg. El apixaban puede tomarse con o sin alimentos.
El apixaban demuestra una farmacocinética lineal con aumentos proporcionales de dosis, en la exposición a dosis orales de hasta 10 mg. En dosis de mayor o igual 25 mg, el 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 de 20% CV y de 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 la 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 Cmax y el ABC fueron el 21% 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 farmacocinético 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
El 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 del 27% de la depuración total. Se observaron contribuciones adicionales de la excreción biliar e intestinal directa en estudios clínicos y no clínicos, respectivamente.
El 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 los sitios principales de biotransformación. El apixaban es metabolizado principalmente vía CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2J2. El apixaban intacto es el principal componente hallado en el plasma humano sin metabolitos circulantes activos presentes. El apixaban es un sustrato de las proteínas de transporte denominadas P-gp y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

Insuficiencia renal
La concentración máxima del apixaban no se vio afectada en la disfunción renal. La exposición al apixaban aumentó 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 (ABC) 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 del apixaban y la actividad anti-FXa.
En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el ABC 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 ABC 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 que comparaba 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, puntaje Child-Pugh A 5 (n igual 6) y puntaje 6 (n igual 2), y 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh B 7 (n igual 6) y puntaje 8 (n igual 2) contra 16 sujetos control sanos, la farmacocinética y la farmacodinamia de una dosis única de
5 mg de apixaban no sufrieron alteraciones en los sujetos con insuficiencia hepática. 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.

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 ABC que fueron aproximadamente 32% más altos y sin diferencia en Cmax.

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

Origen étnico y raza
En general, los estudios de Fase I 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 los resultados de Fase I.

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

Relación entre farmacocinética y 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, PTTa) 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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.
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 al decidir el momento de la administración dentro de este lapso.
En pacientes sometidos a una cirugía de sustitución de cadera:
La duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días.
En pacientes sometidos a una cirugía de sustitución 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:
Pacientes de 80 años o más , peso corporal menor o igual a 60 kg, o creatinina sérica mayor o igual a 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 médicas disponibles, la duración corta del tratamiento (como mínimo
de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p.ej. cirugía reciente, traumatismo, inmovilización).
La dosis recomendada de 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 esté indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día después de completar 6 meses de tratamiento con apixaban 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la Tabla que se muestra a continuación (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

	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 Y PRECAUCIONES).

Dosis omitidas
Si deja de tomar una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente MANTIXA 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 con otros medicamentos y otras formas de interacción). Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a MANTIXA
Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a MANTIXA, discontinúe el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e inicie el tratamiento con MANTIXA cuando el Rango Internacional Normalizado (RIN) sea menor a 2

Cambio de tratamiento con MANTIXA a antagonistas de la vitamina K (AVK)
Cuando cambie el tratamiento con MANTIXA a tratamiento con AVK, continúe con la administración de MANTIXA durante al menos dos días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración de MANTIXA con AVK, mida el RIN antes de la próxima dosis programada de MANTIXA. Continúe la coadministración de MANTIXA y AVK hasta que el RIN sea mayor o igual a 2,0.

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 (únicamente para 2,5 mg).
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 (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).
Para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dL (133 micromoles/l) asociada a edad mayor o igual a 80 años o peso corporal menor oigual a 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 (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS)
Propiedades Farmacocinéticas):
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 menor a 15 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda apixaban (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática
MANTIXA está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica (ver CONTRAINDICACIONES).
No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).
Se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).
Los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (alanino aminotransferasa [ALT]/aspartato transaminasa [AST] mayor a 2 por límite superior de lo normal [ULN]) o bilirrubina total mayor o igual a 1,5 por ULN fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe usar MANTIXA con precaución en esta población (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).
Antes de iniciar el tratamiento con MANTIXA, se debe medir la función hepática.

Peso corporal
Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No es necesario ajustar la dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver Reducción de dosis).

Género
No es necesario ajustar la dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada
Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP - No es necesario ajustar la dosis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades
Farmacocinéticas). FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver Reducción de dosis).

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, deben administrarse al menos 5 dosis de apixaban 5 mg dos veces al día deben administrarse antes de la cardioversión (2,5 mg dos veces al día en pacientes que cumplen las condiciones de reducción de dosis [ver Reducción de dosis e Insuficiencia Renal]) para asegurar una anticoagulación adecuada (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).
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. El régimen de dosificación 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 (ver Reducción de dosis e Insuficiencia Renal). La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).
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.

Población pediátrica
No se han establecido la seguridad y la eficacia de MANTIXA en pacientes menores de 18 años de edad. No hay información disponible a la fecha.

Forma de administración Para administración oral.
MANTIXA se debe tragar con agua, con o sin alimentos.
Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de MANTIXA 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 (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas). Como alternativa, los comprimidos de MANTIXA se pueden triturar y disolver en 60 ml de agua o G5A y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).
Los comprimidos triturados de MANTIXA 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 de trascendencia clínica (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).
- 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 várices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas (UFH), 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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN) o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso o arterial central (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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 MANTIXA. Se recomienda usar con precaución en situaciones clínicas que aumentan el riesgo de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de MANTIXA si se
produce hemorragia grave (ver REACCIONES ADVERSAS y SOBREDOSIFICACIÓN).
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 (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).

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 MANTIXA con agentes antiplaquetarios aumenta el riesgo de sangrado.
Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs), o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico.
Después de una cirugía, el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria junto con MANTIXA no está recomendado (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). 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 MANTIXA.
En un estudio clínico 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 este
ensayo clínico, hubo un uso limitado (2,1%) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios.
En un estudio clínico en pacientes de alto riesgo tras 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 Hemostasis) 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
Hay 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 MANTIXA en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, con o sin fibrilación auricular. Por tanto, no se recomienda el uso de MANTIXA 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 anticardiolipinas
y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía y procedimientos invasivos
MANTIXA 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.
MANTIXA 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.
MANTIXA 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 (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Cardioversión).

Interrupción temporal
La interrupción de anticoagulantes, incluyendo MANTIXA, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos coloca a los pacientes en un riesgo aumentado de trombosis. Deben evitarse períodos sin tratamiento y si la anticoagulación con MANTIXA debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible.

Punción o anestesia raquídea o 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 prolongada 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 MANTIXA. 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, disfunción del intestino o la vejiga).
Ante cualquier deterioro neurológico, se requerirá diagnóstico y tratamientos urgentes. 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 (PK), debe transcurrir un intervalo de 20 a 30 horas (es decir, 2 por vida media) entre 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 precaución al usar apixaban ante la presencia del bloqueo neuraxial.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar.
MANTIXA 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
No se ha establecido la eficacia y seguridad de apixaban en el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes con cáncer activo.

Pacientes con insuficiencia renal
La limitada cantidad de datos clínicos indica 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 un riesgo aumentado de sangrado. Para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía selectiva 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) (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Para la prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV) los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) y pacientes que presenten dos de las siguientes características: creatinina sérica igual o mayor a 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad igual o mayor a 80 años o peso corporal igual o menor de 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).
En pacientes con clearance de creatinina menor a 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto apixaban no está recomendado (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada
Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).
También la administración conjunta de MANTIXA 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 (menor o igual a 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia hepática
MANTIXA está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica (ver CONTRAINDICACIONES).
No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).
Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS,
Propiedades Farmacocinéticas).
Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT mayor a 2xLSN) o bilirrubina total mayor igual a 1,5x LSN. Por tanto, MANTIXA debe utilizarse con precaución en esta población (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).
Antes de iniciar el tratamiento con MANTIXA, se debe medir la función hepática.

Recomendaciones de uso
1. La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.
2. Debido a que estos fármacos no cuentan aún con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).
3. Advertir a sus pacientes acerca de:
- La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
- Signos y síntomas de alarma y cuándo es necesario solicitar la atención de un profesional.
- La necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos o cualquier personal de la salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.
- Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.

4. No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.
5. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia
6. Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

Interacción con inhibidores tanto del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la glucoproteína P (P-gp)
No se recomienda el uso de MANTIXA 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 del VIH (p. ej., ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición al apixaban (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción) o aumentarla aún más ante la presencia de factores adicionales que aumentan la exposición al apixaban (p. ej., insuficiencia renal grave).

Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la P-gp
El uso concomitante de MANTIXA 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 del CYP3A4 como de la P-gp se aplican las siguientes recomendaciones (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción):
- 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 evaluado en estudios clínicos la eficacia y seguridad del uso del apixaban en pacientes que se someten a una cirugía no electiva de fractura de cadera. Por tanto, no es recomendable en estos pacientes.

Parámetros de laboratorio
Los resultados de las pruebas de coagulación (p. ej., tiempo de protrombina [PT], Relación Normalizada Internacional [RIN] y tiempo de tromboplastina parcial activada [PTTa]) se modifican de acuerdo con el mecanismo de acción del apixaban. Los cambios que se observan en estas pruebas con la dosis terapéutica prevista son pequeños y están sujetos a una gran variabilidad (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).

Información sobre excipientes
MANTIXA contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes que tengan problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
Inhibidores del CYP3A4 y la P-gp
La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó dos veces el ABC media del apixaban y un aumento de 1,6 veces en la Cmax media de apixaban. No se recomienda el uso de MANTIXA 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) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Es de esperar que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P- gp (por ejemplo diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, 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 del CYP3A4 y/o la P-gp. Por ejemplo, el diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces los valores medios del ABC del apixaban y aumentó 1,3 veces la Cmax. El naproxeno (500 mg en dosis única), inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, los valores medios del ABC y la Cmax del apixaban. La claritomicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentaron 1,6 veces y 1,3 veces el ABC medio y la Cmax de apixaban respectivamente.

Inductores del CYP3A4 y la P-gp
La administración concomitante de apixaban con rifampicina, inductor potente tanto del CYP3A4 como de la P-gp, originó una disminución aproximada del 54% y 42%, respectivamente, en los valores medios del ABC y la Cmax del apixaban. El uso concomitante de apixaban con otros inductores potentes
del CYP3A4 y la P-gp (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan [Hypericum perforatum]) puede causar una disminución en la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ajustar la dosis de apixaban 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 P-gp, apixaban 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 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 P-gp, ya que la eficacia se puede ver comprometida (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).
Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria, ISRSs, IRSNs y AINEs
Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver CONTRAINDICACIONES).
Después de la administración combinada de enoxaparina (40 mg en dosis única) con apixaban (5 mg en dosis única), se observó un efecto aditivo en la actividad anti-Factor Xa.
Cuando se administró apixaban junto con 325 mg de ácido acetilsalicílico, una vez al día, no se observaron interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes.
La coadministración de apixaban con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico (75 mg y 162 mg, respectivamente, una vez al día), o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en estudios de Fase 1 no mostró un aumento importante en
los parámetros estándar del tiempo de sangrado, ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria ni en las pruebas de coagulación (PT, RIN y PTTa), en comparación con la administración de medicamentos antiplaquetarios sin apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, RIN,
y PTTa) fue consistente con los efectos del apixaban solo.
El naproxeno (500 mg), inhibidor de la P-gp, aumentó 1,5 y 1,6 veces los valores del ABC media y la Cmax del apixaban, respectivamente. Aumentos esperables en los valores de las pruebas de coagulación fueron observados para apixaban. No se observó cambio en el efecto del naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por el ácido araquidónico, ni se observó prolongación del tiempo de sangrado de trascendencia clínica después de la coadministración de apixaban y naproxeno.
A pesar de estos resultados, algunas personas pueden mostrar una respuesta farmacodinámica más intensa cuando se coadministran agentes antiplaquetarios con el apixaban. Se debe usar MANTIXA con precaución cuando se coadministra con ISRSs, IRSNs o AINEs (incluido el ácido acetilsalicílico)
porque estos medicamentos generalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se linformó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la triple combinación de apixaban, ácido acetilsalicílico y clopidogrel en un estudio clínico con pacientes con síndrome coronario agudo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
No se recomienda la coadministración de medicamentos relacionados con sangrado grave y MANTIXA, tales como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (p. ej., clopidogrel), dipiridamol, dextrano y sulfinpirazona.

Otros tratamientos concomitantes
No se observó interacción farmacocinética ni farmacodinámica de trascendencia clínica cuando se coadministró apixaban con atenolol o famotidina. La administración concomitante de apixaban, 10 mg, con atenolol, 100 mg, no tuvo efecto de relevancia clínica en la farmacocinética de apixaban. Después de
la administración concomitante de los dos medicamentos, los valores de la ABC media y la Cmax del apixaban fueron 15% y 18% más bajos que cuando se administra solo. La administración de 10 mg de apixaban con 40 mg de famotidina no tuvo efecto en el ABC ni la Cmax del apixaban.

Efectos del apixaban en otros productos farmacéuticos
Los estudios in vitro del apixaban mostraron ausencia de efecto inhibitorio en la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 mayor a 45 μM) y efecto inhibitorio débil en la actividad de CYP2C19 (IC50 mayor a 20 μM) en concentraciones que son significativamente mayores que
las concentraciones plasmáticas máximas que se observan en seres humanos. El apixaban no indujo a CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4/5 en concentraciones de hasta 20 μM. Por lo tanto, no es de esperar que el apixaban altere la depuración metabólica de los medicamentos coadministrados que metabolizan esas enzimas. El apixaban no es un inhibidor importante de la P-gp.
En estudios efectuados en sujetos sanos, como se describe a continuación, el apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de la digoxina, el naproxeno ni el atenolol.
Digoxina: La coadministración de apixaban (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de la P-gp, no afectó el ABC ni la Cmax de la digoxina. Por lo tanto, el apixaban no inhibe el transporte del sustrato mediado por P-gp.
Naproxeno: La coadministración de dosis únicas de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE de uso frecuente, no tuvo efecto en el ABC ni la Cmax del naproxeno.
Atenolol: La coadministración de una dosis única de apixaban (10 mg) y atenolol (100 mg), un betabloqueante de uso frecuente no alteró la farmacocinética del atenolol.

Carbón activado
La administración de carbón activado reduce la exposición a apixaban (ver SOBREDOSIFICACIÓN).

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS Y ALTERACIONES DE LA FERTILIDAD
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 embriofetal, y toxicidad en animales jóvenes.
Los efectos principales observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica del 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 los estudios con animales a los que se les administró apixaban no se observaron efectos sobre la fertilidad.

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. No es recomendable usar apixaban durante el embarazo.

Lactancia
Se desconoce si el apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Datos obtenidos en animales indican que el apixaban se excreta en la leche. En la leche de ratas, se encontró una relación alta entre la leche y el plasma materno (Cmax de aproximadamente 8, ABC de aproximadamente 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede descartar que exista algún riesgo en los recién nacidos y lactantes.
Debe tomarse la decisión de interrumpir el amamantamiento o suspender o evitar el tratamiento con apixaban.

EFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS
MANTIXA tiene una influencia insignificante o nula en la capacidad para conducir y operar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad
La seguridad del apixaban se ha investigado en 7 ensayos clínicos en fase III incluyendo más de 21.000 pacientes. Más de 5.000 pacientes fueron incluidos en estudios de prevención del TEV, más de 11.000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de TEV, con una exposición total media de 20 días, 1,7 años y 221 días respectivamente (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).
Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas (ver Tabla con el perfil de eventos adversos y frecuencias por indicación).
En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con apixaban, 2,5 mg dos veces al día experimentó reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con apixaban fue de un 10% en los estudios de apixaban frente a enoxaparina. En
los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue del 24,3% en el estudio de apixaban frente a warfarina de un 9,6% en el estudio de apixaban frente al ácido acetilsalicílico.
En el estudio de apixaban frente a warfarina la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor según ISTH (incluyendo sangrado del tracto gastrointestinal superior, del tracto gastrointestinal inferior, y sangrado rectal) fue de 0,76%/año con apixaban. La incidencia de sangrado ocular mayor según ISTH fue de 0,18%/año con apixaban.
En los estudios de tratamiento de TEV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue de 15,6% en el estudio de apixaban frente a warfarina y del 13,3% en el estudio de apixaban frente a placebo (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas se presentan en la Tabla a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas (MedDRA) y su frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (mayor o igual a 1/10); frecuentes (mayor o igual 1/100 y menor a 1/10); poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000 y menor a 1/100); raras (menor o igual a 1/10000 y menor de 1/1000); muy raras (menor a 1/10000); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente.

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (TEVp)	Prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (TEVt)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad y anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia cerebral†	Desconocidas	Poco frecuentes	Raras
Trastornos oculares			
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Desconocidas	Poco frecuentes	Desconocidas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Desconocidas	Raras	Raras
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia hemorroidal	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia bucal	Desconocidas	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Desconocidas	Raras	Desconocidas
Trastornos hepatobiliares			
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Gamma- glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alanino aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	Desconocidas	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Sangrado en el sitio de aplicación de inyecciones	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias			
Sangre oculta en heces positiva	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma post-operatorio, hemorragia de heridas, hematoma del vaso en el sitio de la punción y hemorragia en el sitio del cateter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión (incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia traumática	Desconocidas	Poco frecuentes	Poco frecuentes

*No hubo recurrencias de prurito generalizado en CV 185057 (prevención a largo plazo de TEV) † El término "hemorragia cerebral" abarca todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (es decir, ACV hemorrágico o en putamen, hemorragias cerebelosas, intraventriculares o subdurales).
El uso de MANTIXA puede vincularse a un mayor riesgo de sangrado oculto o manifiesto de cualquier tejido u órgano, lo que puede ocasionar anemia posthemorrágica. Los signos y síntomas y la gravedad variarán según el sitio y el grado o la extensión del sangrado (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).

Reporte de sospecha de reacciones adversas
El reporte de la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite continuar monitoreando el equilibrio riesgo/beneficio 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay antídoto contra MANTIXA. Una sobredosis de apixaban puede aumentar el riesgo de sangrado. Si surgen complicaciones hemorrágicas, se debe suspender el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse el inicio de un tratamiento apropiado, como la hemostasia quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado.
En estudios clínicos controlados, el apixaban, administrado por vía oral a sujetos sanos en dosis de hasta 50 mg diarios durante 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no tuvo ningún efecto adverso de trascendencia clínica.
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 ABC media de apixaban en un 50% y 27% respectivamente y no tuvo impacto en la Cmax. 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.
Si el sangrado pusiera en peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) o Factor VIIa recombinante.
Tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de MANTIXA al final de la infusión, y se alcanzaron los valores basales a las 4 horas de 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 MANTIXA.
Actualmente no hay experiencia con el uso de Factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixaban. Se debe considerar la readministración 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.
La hemodiálisis disminuyó el ABC 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 hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
-Hospital Nacional Prof. A. Posadas (011) 4654-6648/658-7777.
-Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde (011) 4300-2115/4362-6063.
-Hospital de Pediatría Sor María Ludovico (0221) 451-5555.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

PRESENTACIONES

MANTIXA 2,5 se presenta en envases que contienen 30 y 60 comprimidos recubiertos MANTIXA 5 se presenta en envases que contienen 30 y 60 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30º C. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud – Certificado Nº 59865

Fecha de última revisión: Marzo 2023

2005140005A

Megalabs
Megalabs Argentina S.A.U.
Cuba 2760 - Buenos Aires
Director Técnico: Gustavo H. Aguirre - Farmacéutico