



apixabana

MCG Indústria Farmacêutica e Importação LTDA.

Comprimidos revestidos 2,5 mg e 5,0 mg

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

apixabana

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

### APRESENTAÇÕES:

Comprimidos revestidos de 2,5mg e 5mg

Cartucho contendo 20 e 60 comprimidos revestidos

### USO ORAL USO ADULTO

#### Composição:

Cada comprimido revestido de 2,5mg contém: apixabana . 2,5 mg  
excipientes (1) q.s.p 1 comprimido revestido

(1) Hipromelose, ácido esteárico, lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, lactose, dióxido de titânio e triacetina.

Cada comprimido revestido de 5,0mg contém: .....apixabana 5,0 mg  
excipientes (2) q.s.p 1 comprimido revestido

(2) Hipromelose, ácido esteárico, lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, lactose, dióxido de titânio, triacetina, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

A apixabana comprimidos revestidos é indicada para:

#### **Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho**

Prevenção de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos que foram submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho.

**Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular** Redução do risco de acidente vascular cerebral (AVC), embolia sistêmica e óbito em pacientes com fibrilação atrial não valvular.

#### **Tratamento de tromboembolismo venoso**

Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). Prevenção da TVP e EP recorrentes.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### **Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho**

O programa clínico de apixabana foi desenhado para demonstrar a eficácia e segurança de apixabana na prevenção de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) em uma ampla gama de pacientes adultos submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho. Um total de 8.464 pacientes foram randomizados em dois estudos multinacionais, duplo-cegos, pivotais, comparando a apixabana 2,5 mg administrado por via oral duas vezes ao dia com a enoxaparina 40 mg uma vez ao dia. Incluídos neste total, 1.262 pacientes tinham 75 anos ou mais, 1.004 pacientes tinham baixo peso corporal ( $\leq 60$  kg), 1.495 pacientes com IMC (índice de massa corporal)  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup> e 437 pacientes com insuficiência renal grave ou moderada. O estudo ADVANCE-3 incluiu 5.407 pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril, e o estudo ADVANCE- 2 incluiu 3.057 pacientes submetidos à artroplastia eletiva de joelho. Os indivíduos receberam 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia por via oral ou 40 mg de

enoxaparina uma vez ao dia por via subcutânea. A primeira dose da apixabana foi administrada 12 a 24 horas após a cirurgia, enquanto que a enoxaparina foi iniciada 9 a 15 horas antes da cirurgia. Tanto a apixabana quanto a enoxaparina foram administradas por 32-38 dias no estudo ADVANCE-3 e por 10-14 dias no estudo ADVANCE-2.

A apixabana demonstrou uma redução estatisticamente superior no desfecho primário (uma combinação de todos os eventos de TEV e óbito por qualquer causa), e no desfecho de evento importante de TEV (uma combinação de trombose venosa profunda [TVP] proximal, embolia pulmonar [EP] não fatal e óbito relacionado com os eventos de TEV), em comparação com a enoxaparina em ambos os casos de artroplastia eletiva de quadril ou de joelho (vide Tabela 1).

**Tabela 1:** Resultados de eficácia em estudos pivotais fase III.

Estudo	ADVANCE-3 (quadril)			ADVANCE-2 (joelho)		
	apixabana	enoxaparina	valor-p	apixabana	enoxaparina	valor-p
<b>Dose</b>	2,5mg via oral, 2x/dia	40mg via subcutânea, 1x/dia		2,5mg via oral, 2x/dia	40mg via subcutânea, 1x/dia	
<b>Duração do Tratamento</b>	35 ± 3 dias	35 ± 3 dias		12 ± 2 dias	12 ± 2 dias	
<b>Todos os eventos de TEV/óbito por qualquer causa</b>						
<b>Número de eventos/indivíduos</b>	27/1949	74/1917	< 0,0001	147/976	243/997	< 0,0001
<b>Taxa de eventos</b>	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
<b>Risco relativo 0,0001</b>	0,36			0,62		
<b>IC 95%</b>	(0,22; 0,54)			(0,51; 0,74)		
<b>Evento importante de TEV</b>						
<b>Número de eventos/indivíduos</b>	10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,0373
<b>Taxa de eventos</b>	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
<b>Risco relativo 0,0001</b>	0,40			0,50		
<b>IC 95%</b>	(0,15; 0,80)			(0,26; 0,97)		

Os desfechos de segurança de sangramento maior, e a composição de sangramento maior e sangramento não maior clinicamente relevante (CRNMB), e de todos os sangramentos, apresentaram taxas semelhantes entre os pacientes tratados com 2,5 mg de apixabana quando comparados com a administração de 40 mg de enoxaparina (vide Tabela 2). Todos os critérios de sangramento incluíram sangramento no local da cirurgia.

Em ambos os estudos de Fase III, o sangramento foi avaliado no início com a primeira dose do estudo duplo-cego, que administrou enoxaparina ou placebo injetável, 9 a 15 horas antes da cirurgia. Sangramento durante o período de tratamento incluiu eventos que ocorreram antes da primeira dose de apixabana, que foi dada 12-24 horas após a cirurgia. Sangramento durante o período de tratamento pós-cirúrgico incluiu apenas os eventos que ocorreram após a primeira dose do medicamento do estudo após a cirurgia. Mais de metade dos relatos de sangramento maior no grupo da apixabana ocorreu antes da primeira dose de apixabana. A Tabela 2 mostra os resultados de sangramento do período de tratamento e do período de tratamento pós-cirúrgico.

**Tabela 2:** Resultados de sangramento dos estudos pivotais fase III\*.

Estudo	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	apixabana	enoxaparina	apixabana	enoxaparina
<b>Dose</b>	2,5mg via oral, 2x/dia	40mg via subcutânea, 1x/dia	2,5mg via oral, 2x/dia	40mg via subcutânea, 1x/dia
<b>Duração do Tratamento</b>	35 +/- 3 dias	35 +/- 3 dias	12 +/- 2 dias	12 +/- 2 dias
<b>Total tratado</b>	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508

<b>Durante o período de tratamento</b>				
<b>Grave</b>	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
<b>Fatal</b>	0	0	0	0
<b>Grave + CRNMB</b>	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
<b>Total</b>	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<b>Durante o período de tratamento no pós-cirúrgico</b>				
<b>Grave</b>	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
<b>Fatal</b>	0	0	0	0
<b>Grave + CRNMB</b>	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
<b>Total</b>	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

\* todos os critérios de sangramento incluindo sangramento no local da cirurgia CRNMB = sangramento não maior clinicamente relevante

### **Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular**

O programa clínico foi desenhado para demonstrar a eficácia e a segurança de apixabana na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica em pacientes indicados para uso de AVK (antagonistas da vitamina K) (ARISTOTLE) e em pacientes não indicados para AVK (AVERROES). Ambos os estudos foram estudos controlados com ativo (*versus* varfarina no estudo ARISTOTLE e *versus* AAS [ácido acetilsalicílico] no estudo AVERROES), randomizados, duplo-cegos, de braços paralelos, multinacionais, em pacientes com fibrilação atrial (AF) não valvular, persistente, paroxística ou permanente ou flutter atrial (AFI) e um ou mais dos seguintes fatores de risco adicionais:

- AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) prévio (também embolia sistêmica prévia no estudo ARISTOTLE)
- Idade  $\geq 75$  anos
- Hipertensão arterial que necessita de tratamento
- Diabetes mellitus
- Insuficiência cardíaca  $\geq$  Classe 2 da *New York Heart Association*
- Fração de ejeção ventricular esquerda reduzida (LVEF)
- Doença arterial periférica documentada (somente estudo AVERROES)

**Tabela 3:** Características demográficas dos pacientes nos estudos clínicos.

	<b>ARISTOTLE</b>	<b>AVERROES</b>
Indivíduos randomizados	18201	5598
Média da idade	69,1	69,9
$\geq 65$ anos	69,9%	69,3%
$\geq 75$ anos	31,2%	33,8%
Sexo		
Masculino	64,7%	58,5%
Feminino	35,3%	41,5%
Raça		
Branca/caucasiana	82,6%	78,6%
Asiática	14,5%	19,4%
Negra/afro-americana	1,2%	0,6%
AVC ou AIT prévio	18,6%	13,6%
Hipertensão	87,4%	86,4%
Diabetes	25,0%	19,6%
Insuficiência cardíaca	(ou LVEF $\leq 40\%$ ) 35,4%	(ou LVEF $\leq 35\%$ ) 33,7%
Escore CHADS2 médio	2,1	2,0
CHADS2 $\leq 1$	34,0%	38,3%
CHADS2 = 2	35,8%	35,2%
CHADS2 $\geq 3$	30,2%	26,5%

CHADS – Estimativa de escore de risco de AVC utilizado para avaliar indicação de uso de anticoagulação em pacientes portadores de FA.

**Estudo ARISTOTLE:** Os pacientes foram randomizados para o tratamento com 5 mg de apixabana duas vezes ao dia (ou 2,5 mg duas vezes ao dia em pacientes selecionados, 4,7%) ou varfarina (faixa alvo de RNI [razão normalizada internacional] de 2,0-3,0) e foram acompanhados por uma mediana de 89,86 semanas para apixabana e 87,79 semanas para varfarina. A dose de 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia foi designada para pacientes com pelo menos 2 das seguintes características: idade  $\geq$  80 anos, peso corporal  $\leq$  60 kg ou creatinina sérica  $\geq$  1,5 mg/dL (133 micromoles/L). 43% foram virgens de tratamento AVK, definido como não tendo recebido previamente ou tendo recebido durante  $\leq$  30 dias consecutivos tratamento com varfarina ou outro AVK.

Doença arterial coronariana estava presente em 33,2% dos pacientes.

Para pacientes randomizados para varfarina, o percentual de tempo mediano na faixa terapêutica (RNI de 2-3) foi de 66%.

O objetivo principal do estudo foi determinar se 5 mg de apixabana duas vezes ao dia (ou 2,5 mg duas vezes ao dia em pacientes selecionados) foi não inferior a varfarina na prevenção de AVC (isquêmico, hemorrágico ou não especificado) e embolia sistêmica. Avaliações de superioridade de apixabana *versus* varfarina também foram pré-especificadas para o desfecho primário e para óbito por qualquer causa.

Os desfechos chave do estudo foram pré-especificados e testados de modo sequencial, hierárquico para manter o erro tipo 1 geral. A apixabana foi testada em comparação com varfarina para: (1) não inferioridade no desfecho composto de AVC e embolia sistêmica, (2) superioridade no desfecho composto de AVC e embolia sistêmica, (3) superioridade em sangramento maior e (4) superioridade em óbito por qualquer causa.

No estudo, apixabana alcançou superioridade estatisticamente significativa no desfecho primário de prevenção de AVC (hemorrágico ou isquêmico) e embolia sistêmica (veja Tabela 4 e Figura 1). Também foi alcançada superioridade estatisticamente significativa em óbito por qualquer causa (veja Tabela 4), reduções numéricas foram observadas para óbitos por causa cardiovascular e não cardiovascular.

A apixabana reduziu a incidência de AVCs comparado com varfarina dentro de cada categoria de gravidade, incluindo os menos graves (escore Rankin 0 a 2, HR = 0,89 [IC = 0,64; 1,26] e os AVCs clinicamente importantes, fatais ou incapacitantes (escore Rankin 3 a 6, HR = 0,71 [IC = 0,54; 0,94]. A redução na incidência de AVCs e embolias sistêmicas foi observada independentemente do risco de AVC na entrada classificado pelo escore CHADS2.

**Tabela 4:** Desfechos chave de eficácia em pacientes com fibrilação atrial no estudo ARISTOTLE.

	apixabana N=9.120 n (%/ano)	varfarina N=9.081 n (%/ano)	dice de risco (IC 95%)	Valor-p
<b>C ou embolia sistêmica *</b>	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
<b>AVC</b>				
<b>quêmico ou não determinado</b>	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
<b>Hemorrágico</b>	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
<b>Embolia sistêmica</b>	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	
<b>Óbitos por qualquer causa*†</b>	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465

\* Avaliado por estratégia sequencial de testes para superioridade desenhada para controlar o erro tipo I geral no ensaio.

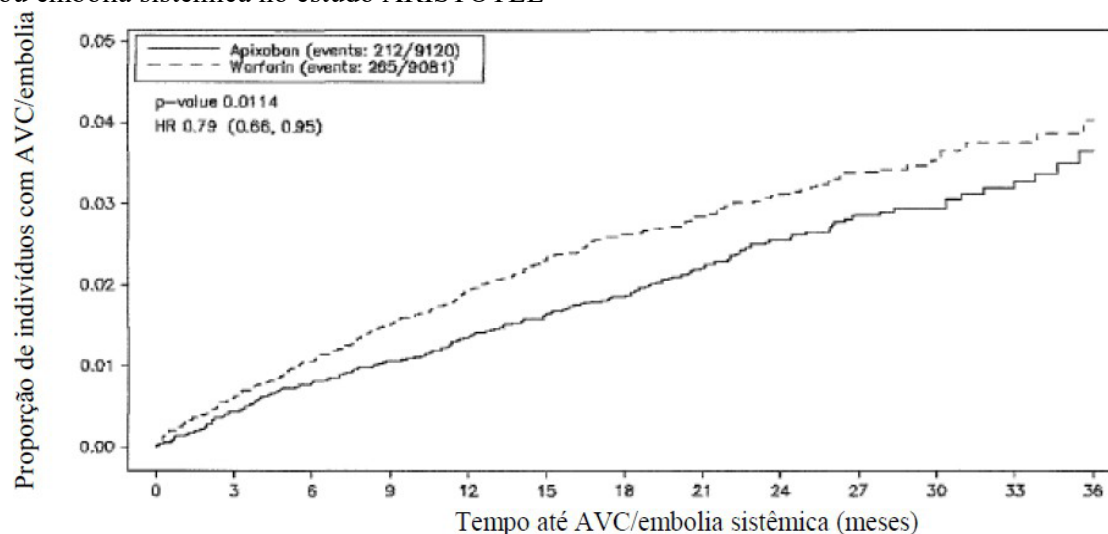
† **Desfecho secundário.**

Eventos associados com cada desfecho foram contados uma vez por indivíduo, mas os indivíduos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

A taxa de infarto do miocárdio foi semelhante entre os grupos de tratamento de apixabana e de varfarina

(0,53%/ano e 0,61%/ano, respectivamente).

**Figura 1:** Estimativa da curva de Kaplan-Meier de tempo para a ocorrência do primeiro AVC ou embolia sistêmica no estudo ARISTOTLE



**Número de indivíduos em risco**

apixabana	9120	8726	8440	6051	3464	1754	600
varfarina	9081	8620	8301	5972	3405	1768	572

Os centros foram classificados *post-hoc* pelo percentual de tempo durante o qual pacientes tratados com varfarina estavam dentro da faixa terapêutica (RNI 2-3). Os achados de AVC/embolia sistêmica, sangramentos maiores e óbito por qualquer causa são mostrados na Tabela 5 para centros abaixo e acima do nível mediano de controle de RNI. Os benefícios de apixabana em relação a varfarina foram consistentes em pacientes alocados em centros com RNI abaixo ou acima da mediana.

**Tabela 5:** Controle de RNI por centro no estudo ARISTOTLE.

	Centros com controle de RNI abaixo da mediana de 66% Índice de risco (IC 95%)	Centros com controle de RNI acima da mediana de 66% Índice de risco (IC 95%)
<b>AVC/embolia sistêmica</b>	0,78 (0,62; 0,98)	0,81 (0,61; 1,08)
<b>Sangramento maior</b>	0,56 (0,45; 0,70)	0,82 (0,68; 1,00)
<b>Óbito por qualquer causa</b>	0,86 (0,74; 1,00)	0,93 (0,79; 1,10)

IC: Intervalo de Confiança

**Estudo AVERROES:** Os pacientes foram randomizados para tratamento com 5 mg de apixabana por via oral duas vezes ao dia (ou 2,5 mg duas vezes ao dia em pacientes selecionados, 6,4%) ou 81 a 324 mg de AAS uma vez ao dia. A seleção da dose de AAS de 81, 162, 243 ou 324 mg foi a critério do investigador, com 90,5% dos indivíduos recebendo uma dose de 81 mg (64,3%) ou de 162 mg (26,2%) na randomização. No estudo, o tratamento com AVK tinha sido tentado, mas descontinuado em 40% dos pacientes antes da inclusão. As razões comuns para inadequação para o tratamento com AVK no estudo AVERROES incluíram incapaz/improvável de obter RNIs nos intervalos exigidos (42,6%), recusa do tratamento com AVK (37,4%), escore CHADS<sub>2</sub> = 1 e não recomendação do tratamento com AVK pelo médico (21,3%), não se podia contar com o paciente para aderir à instrução da medicação de AVK (15,0%) e dificuldade/dificuldade esperada para contatar o paciente em caso de mudança de dose urgente (11,7%). O objetivo principal do estudo foi determinar se 5 mg de apixabana duas vezes ao dia (2,5 mg duas vezes ao dia em pacientes selecionados) foi superior a AAS (81-324 mg uma vez ao dia) na prevenção do desfecho composto de AVC ou embolia sistêmica. Avaliações de superioridade de apixabana *versus* AAS também foram pré-especificadas para eventos vasculares maiores (desfecho composto de AVC, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou óbito vascular) e para óbito por qualquer causa.

**AVERROES** foi interrompido precocemente de acordo com a recomendação da Comissão Independente de Monitoramento de Dados, que observou em uma análise intermediária predefinida evidências claras que apixabana proporcionou uma redução importante de AVCs e embolias sistêmicas e um perfil de segurança aceitável.

No estudo, apixabana demonstrou superioridade estatisticamente significativa no desfecho primário de prevenção de AVC (hemorrágico ou isquêmico) e embolia sistêmica (veja Tabela 6 e Figura 2). Uma redução clinicamente importante foi observada no desfecho composto secundário de AVC, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou óbito vascular (veja Tabela 6). A apixabana reduziu a incidência de AVCs comparado com AAS dentro de cada categoria de gravidade do AVC (escore modificado de Rankin 0 a 2, HR = 0,51 [IC = 0,29; 0,91]; escore modificado de Rankin 3 a 6, HR = 0,43 [IC = 0,28; 0,65]. A redução na incidência de AVCs foi independente do risco de AVC na inclusão, como classificado pelo escore CHADS2.

A apixabana também reduziu a incidência de hospitalizações cardiovasculares em relação a AAS (HR = 0,79, IC = 0,69; 0,91).

**Tabela 6:** Desfechos chave de eficácia em pacientes com fibrilação atrial no estudo AVERROES.

	apixabana N=2807 n (%/ano)	AAS N=2791 n (%/ano)	dice de risco (IC 95%)	Valor-p
<b>C ou embolia sistêmica *</b>	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
<b>AVC</b>				
<b>Isquêmico ou não determinado</b>	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
<b>Hemorrágico</b>	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
<b>Embolia sistêmica</b>	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
<b>AVC, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou óbito vascular **†</b>	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
<b>Infarto do miocárdio</b>	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
<b>Óbito vascular</b>	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
<b>Óbitos por qualquer causa**†</b>	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

\* Avaliado por estratégia sequencial de testes desenhada para controlar o erro tipo I geral no ensaio.

† Desfecho secundário.

Eventos associados com cada desfecho foram contados uma vez por indivíduo, mas os indivíduos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

**Figura 2:** Estimativa da curva de Kaplan-Meier de tempo para a ocorrência do primeiro AVC ou embolia sistêmica no estudo AVERROES

Dias desde a randomização

Número de indivíduos em risco

apixabana	2807	2773	2589	2141	1564	1099	651	349	136	40
AAS	2791	2725	2547	2129	1588	1100	662	324	124	33

### Sangramento em pacientes com fibrilação atrial

Nos estudos ARISTOTLE e AVERROES, o desfecho primário de segurança foi sangramento maior, que foi definido como sangramento manifesto clinicamente agudo acompanhado de um ou mais dos seguintes critérios: uma redução de hemoglobina de 2 g/dL ou mais; uma transfusão de 2 ou mais unidades de concentrado de hemácias; sangramento que ocorreu em pelo menos um dos seguintes locais críticos: intracraniano, intraespinhal, intraocular, pericárdico, intra-articular, intramuscular com síndrome do compartimento, retroperitoneal; sangramento fatal.

Hemorragia intracraniana incluiu sangramentos intracerebrais (incluindo AVC hemorrágico), subaracnoides e subdurais.

Sangramento não maior clinicamente relevante (CRNMB) foi definido como sangramento manifesto clinicamente agudo que não satisfaz nenhum critério adicional para que o evento de sangramento seja definido como sangramento maior e atende a pelo menos um dos seguintes critérios: internação hospitalar pelo sangramento; tratamento médico ou cirúrgico do sangramento orientado por médico; mudança do tratamento antitrombótico (anticoagulante ou antiplaquetário).

**Estudo ARISTOTLE:** Houve uma redução estatisticamente superior na incidência de sangramento maior conforme critérios ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) entre os grupos de tratamento de apixabana e de varfarina (veja Tabela 7). Também houve uma redução substancial na incidência de sangramento ISTH maior + CRNMB e todos os sangramentos.

**Tabela 7:** Eventos de sangramento em pacientes com fibrilação atrial no estudo ARISTOTLE.

	<b>pixabana</b> N=9.088 n (%/ano)	<b>varfarina</b> N=9.052 n (%/ano)	<b>dice de risco (IC</b> <b>95%)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Maior*</b>	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
<b>Fatal</b>	10 (0,06)	37 (0,24)		
<b>Intracraniano</b>	52 (0,33)	122 (0,80)		
<b>Maior + CRNMB</b>	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
<b>Todos</b>	2.356 (18,1)	3.060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001

\* Avaliado por estratégia sequencial de testes desenhada para controlar o erro tipo I geral no ensaio.

Eventos associados com cada desfecho foram contados uma vez por indivíduo, mas os indivíduos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

Hemorragia intracraniana foi reduzida em > 50% com apixabana. Sangramentos graves e/ou maiores de acordo com os critérios GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) e TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) foram reduzidos > 40% com apixabana. Sangramento fatal foi reduzido em > 70% com apixabana.

Descontinuação do tratamento por causa de reações adversas relacionadas a sangramento ocorreu em 1,7% e 2,5% dos pacientes tratados com apixabana e varfarina, respectivamente.

A incidência de sangramentos gastrointestinais maiores – critérios ISTH – (incluindo sangramento gastrointestinal superior, gastrointestinal inferior e retal) foi menor com apixabana (0,76%/ano) comparado com varfarina (0,86%/ano).

A incidência de sangramento intraocular maior – critérios ISTH – foi maior com apixabana (0,18%/ano) comparado com varfarina (0,13%/ano).

**Estudo AVERROES:** Houve um aumento na incidência de sangramento maior entre o grupo de tratamento com apixabana e o grupo de tratamento com AAS que não foi estatisticamente significativo (veja Tabela 8). A frequência de sangramento fatal e intracraniano foi semelhante nos 2 grupos de tratamento.

**Tabela 8:** Eventos de sangramento em pacientes com fibrilação atrial no estudo AVERROES.

	<b>pixabana N=2798</b> n (%/ano)	<b>AAS N=2780</b> n (%/ano)	<b>dice de risco (IC</b> <b>95%)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Maior*</b>	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
<b>Fatal</b>	5 (0,16)	5 (0,16)		
<b>Intracraniano</b>	11 (0,34)	11 (0,35)		
<b>Maior + CRNMB</b>	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
<b>Todos</b>	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

Eventos associados com cada desfecho foram contados uma vez por indivíduo, mas os indivíduos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

Descontinuação do tratamento por causa de reações adversas relacionadas ao sangramento ocorreram em 1,5% e 1,3% dos pacientes tratados com apixabana e com AAS, respectivamente.

### Análise de sub-populações

No estudo ARISTOTLE, os resultados para o desfecho primário de eficácia e os resultados de sangramento maior foram geralmente consistentes em todos os subgrupos, incluindo idade, peso, escore CHADS<sub>2</sub>, em pacientes que não haviam utilizado varfarina antes, grau de insuficiência renal, designação para dose reduzida de apixabana e pacientes que usavam AAS na randomização (veja Figura 3).

De modo semelhante, no estudo AVERROES, os resultados para o desfecho primário de eficácia e os resultados de sangramento maior foram consistentes em todos os subgrupos maiores, incluindo idade, escores CHADS<sub>2</sub>, grau de insuficiência renal e uso ou recusa prévio de AVK (veja Figura 4).

Notadamente, nos dois estudos, os resultados de eficácia e segurança nos pacientes idosos (incluindo aqueles com  $\geq 75$  anos) foram consistentes com a população em geral.

**Figura 3:** Taxas de risco de ocorrência de AVC e embolia sistêmica (A) e sangramento (B) em relação às características basais dos grupos – ARISTOTLE.

A. Desfecho primário de eficácia: AVC e embolia sistêmica						
Subgrupo	Nº de pacientes	Apixabana vs Varfarina		e risco com IC 95%	valor-p para interação	
		Nº de eventos (% por ano)				
Todos os pacientes varfarina/AVK prévio	18201	212 (1,27)	265 (1,60)	melhor	melhor	0,39
Experiente	10401	102 (1,1)	138 (1,5)			
Virgem	7800	110 (1,5)	127 (1,8)			
Idade						0,12
< 65 anos	5471	51 (1,0)	44 (0,9)			
$\geq 65$ anos	7052	82 (1,3)	112 (1,7)			
$\geq 75$ anos	5678	79 (1,6)	109 (2,2)			
Sexo						0,60
Masculino	11785	132 (1,2)	160 (1,5)			
Feminino	6416	80 (1,4)	105 (1,8)			
Peso						0,26
$\leq 60$ Kg	1985	34 (2,0)	52 (3,2)			
$> 60$ Kg	16154	177 (1,2)	212 (1,4)			
Tipo de fibrilação atrial						0,70
Permanente/persistente	15142	191 (1,4)	235 (1,7)			
Paroxística	2786	21 (0,8)	30 (1,1)			
AVC ou AIT anterior						0,71
Sim	3436	73 (2,5)	98 (3,2)			
Não	14765	139 (1,0)	167 (1,2)			
Diabetes mellitus						0,71
Sim	4347	57 (1,4)	75 (1,9)			
Não	13654	155 (1,2)	190 (1,5)			
Insuficiência cardíaca						0,50
Sim	5541	70 (1,4)	79 (1,6)			
Não	12660	142 (1,2)	186 (1,6)			
Escore CHADS						0,45
$\leq 1$	6183	44 (0,7)	51 (0,9)			
$= 2$	6516	74 (1,2)	82 (1,4)			
$\geq 3$	5502	94 (1,9)	132 (2,8)			
Grau de insuficiência renal						0,72
Grave ou moderada	3017	54 (2,1)	69 (2,7)			
Leve	7587	87 (1,2)	116 (1,7)			
Normal	7518	70 (1,0)	79 (1,1)			

Dose de apixabana				0,22
2,5 mg 2x dia ou	831	12 (1,7)	22 (3,3)	
Placebo				
5 mg 2x dia ou placebo	17370	200 (1,3)	243 (1,5)	
Região geográfica				0,44
América do Norte	4474	42 (1,0)	56 (1,3)	
América Latina	3468	43 (1,4)	52 (1,8)	
Europa	7343	75 (1,1)	77 (1,1)	
Ásia/Pacífico	2916	52 (2,0)	80 (3,1)	
AAS na randomização				0,44
Sim	5632	70 (1,3)	94 (1,9)	
Não	12569	142 (1,2)	171 (1,5)	

<b>B. Sangramento maior</b>					
Subgrupo	Nº de pacientes	Apixabana		e risco com IC 95%	Valor-p para interação
		Varfarina	Nº de eventos (% por ano)		
Todos os pacientes varfarina/AVK prévio	18140	327 (2,3)	462 (3,09)	melhor      melhor	0,50
Experiente	10376	185 (2,1)	274 (3,2)		
Virgem	7764	142 (2,2)	188 (3,0)		
Idade					0,34
< 65 anos	5455	56 (1,2)	72 (1,5)		
≥ 65 anos	7030	120 (2,0)	166 (2,8)		
≥ 75 anos	5655	151 (3,3)	224 (5,2)		
Sexo					0,08
Masculino	11747	225 (2,3)	294 (3,0)		
Feminino	6393	102 (1,9)	168 (3,3)		
Peso					0,72
≤ 60 Kg	1978	36 (2,3)	62 (4,3)		
> 60 Kg	16102	290 (2,1)	398 (3,0)		
Tipo de fibrilação atrial					0,75
Permanente/persistente	15361	283 (2,2)	402 (3,2)		
Paroxística	2776	44 (1,9)	60 (2,6)		
AVC ou AIT anterior					0,71
Sim	3422	77 (2,8)	106 (3,9)		
Não	14718	250 (2,0)	356 (2,9)		
Diabetes mellitus					0,003
Sim	4526	112 (3,0)	114 (3,1)		
Não	13614	215 (1,9)	348 (3,1)		
Insuficiência cardíaca					0,30
Sim	5527	87 (1,9)	137 (3,1)		
Não	12613	240 (2,2)	325 (3,1)		
Escore CHADS					0,45
≤ 1	6169	75 (1,4)	126 (2,3)		
= 2	6492	125 (2,3)	163 (3,0)		
≥ 3	5479	126 (2,9)	173 (4,2)		
Grau de insuficiência renal					0,57
Grave ou moderada	3005	72 (3,2)	142 (6,4)		
Leve	7565	157 (2,5)	199 (3,2)		
Normal	7496	96 (1,5)	119 (1,8)		
Dose de apixabana					0,21
2,5 mg 2x dia ou	826	20 (3,3)	37 (6,7)		
Placebo					

5 mg 2x dia ou placebo	17314	307 (2,1)	425 (3,0)	
Região geográfica				0,21
América do Norte	4463	106 (2,8)	137 (3,6)	
América Latina	3460	60 (2,1)	94 (3,5)	
Europa	7313	110 (1,7)	135 (2,2)	
Ásia/Pacífico	2904	51 (2,1)	96 (4,1)	
AAS na randomização				0,40
Sim	5608	129 (2,7)	164 (3,7)	
Não	12532	198 (1,9)	298 (2,8)	

**Figura 4:** Taxas de risco de ocorrência de AVC e embolia sistêmica (A) e sangramento (B) em relação às características basais dos grupos – AVERROES.

<b>A. Desfecho primário de eficácia: AVC e embolia sistêmica</b>						
Subgrupo	Nº de pacientes	Apixabana		e risco com IC 95%	Valor-p para interação	
		Varfarina				
		Nº de eventos (% por ano)				
Todos os pacientes varfarina/AVK não adeq.	5598	51 (1,62)	113 (3,63)	melhor	melhor	0,14
Demonstrado	2215	17 (1,4)	52 (4,2)			
Esperado	3383	34 (1,8)	61 (3,3)			
Idade						0,11
< 65 anos	1720	7 (0,7)	19 (1,9)			
≥ 65 anos a < 75 anos	1987	24 (2,0)	29 (2,8)			
≥ 75 anos	1891	20 (2,0)	65 (6,0)			
Sexo						0,43
Masculino	3277	26 (1,4)	49 (2,7)			
Feminino	2321	25 (1,9)	64 (4,9)			
Peso						0,02
≤ 60 Kg	881	18 (3,9)	20 (4,6)			
> 60 Kg	4715	33 (1,2)	93 (3,5)			
AVC ou AIT anterior						0,18
Sim	764	10 (2,5)	33 (8,3)			
Não	4834	41 (1,5)	80 (3,0)			
Diabetes mellitus						0,17
Sim	1095	14 (2,4)	22 (3,5)			
Não	4503	37 (1,4)	91 (3,7)			
Insuficiência cardíaca						0,52
Sim	1810	19 (1,8)	35 (3,5)			
Não	3788	32 (1,5)	78 (3,7)			
Escore CHADS						0,41
≤ 1	2142	12 (1,0)	19 (1,6)			
= 2	1973	23 (2,0)	43 (4,0)			
≥ 3	1483	16 (2,1)	51 (6,0)			
Grau de insuficiência renal						0,31
Grave ou moderada	1084	13 (2,3)	32 (5,6)			
Leve	2149	22 (1,8)	58 (5,0)			
Normal	1878	12 (1,1)	16 (1,5)			
Dose de apixabana						0,37
2,5 mg 2x dia ou Placebo	361	3 (1,6)	12 (6,2)			
5 mg 2x dia ou placebo	5237	48 (1,6)	101 (3,5)			
Região geográfica						0,09
América do Norte	804	5 (0,9)	18 (3,4)			
América Latina	1185	8 (1,3)	31 (5,1)			
Europa	2507	23 (1,6)	46 (3,2)			
Ásia/Pacífico	1102	15 (2,9)	18 (3,4)			
<b>B. Sangramento maior</b>						
		Apixabana	Varfarina			Valor-p

Subgrupo	Nº de pacientes	Nº de eventos (% por ano)		e risco com IC 95%		para interação
Todos os pacientes varfarina/AVK não adeq.	5578	45 (1,41)	29 (0,92)	melhor	melhor	0,97
Demonstrado	2207	23 (1,8)	15 (1,2)			
Esperado	3371	22 (1,1)	14 (0,7)			
Idade						1,00
< 65 anos	1717	8 (0,8)	5 (0,5)			
≥ 65 anos < 75 anos	1979	11 (0,9)	6 (0,6)			
≥ 75 anos	1882	26 (2,7)	18 (1,7)			
Sexo						0,59
Masculino	3269	27 (1,4)	19 (1,0)			
Feminino	2309	18 (1,4)	10 (0,8)			
Peso						0,55
≤ 60 Kg	876	9 (1,9)	4 (0,9)			
> 60 Kg	4701	36 (1,3)	25 (0,9)			
AVC ou AIT anterior						0,15
Sim	763	15 (3,6)	5 (1,2)			
Não	4815	30 (1,1)	24 (0,9)			
Diabetes mellitus						0,93
Sim	1092	10 (1,7)	7 (1,1)			
Não	4486	35 (1,4)	22 (0,9)			
Insuficiência cardíaca						0,13
Sim	1803	13 (1,2)	13 (1,3)			
Não	3775	32 (1,5)	16 (0,8)			
Escore CHADS						0,39
≤ 1	2133	7 (0,6)	4 (0,3)			
= 2	1967	15 (1,3)	13 (1,2)			
≥ 3	1478	23 (3,0)	12 (1,4)			
Grau de insuficiência renal						0,25
Grave ou moderada	1080	20 (3,5)	9 (1,6)			
Leve	2140	12 (1,0)	13 (1,1)			
Normal	1872	8 (0,7)	4 (0,4)			
Dose de apixabana						0,34
2,5 mg 2x dia ou Placebo	360	8 (4,5)	3 (1,6)			
5 mg 2x dia ou placebo	3218	37 (1,2)	26 (0,9)			
Região geográfica						0,54
América do Norte	800	9 (1,8)	5 (1,0)			
América Latina	1184	9 (1,4)	5 (0,8)			
Europa	2498	20 (1,4)	10 (0,7)			
Ásia/Pacífico	1096	7 (1,3)	9 (1,6)			

### Pacientes com FANV com SCA e/ou submetidos a ICP

AUGUSTUS, um estudo aberto, fatorial 2 x 2, randomizado e controlado, envolveu 4614 pacientes com FANV (fibrilação atrial não valvular) que tiveram SCA (síndrome coronariana aguda) e/ou foram submetidos a ICP (intervenção coronária percutânea). Cinquenta e seis por cento foram submetidos a ICP e 43% desenvolveram SCA na inclusão. Todos os pacientes receberam terapia de base com um inibidor de P2Y12 prescrito por padrão local de atendimento (90,3% dos pacientes receberam clopidogrel).

Os pacientes foram randomizados até 14 dias após a SCA e/ou ICP para apixabana 5 mg duas vezes ao dia (2,5mg duas vezes ao dia se dois ou mais critérios de redução da dose foram atendidos; 4,2% receberam dose ajustada) ou AVK (alvo INR 2,0 a 3,0) e para o AAS (81 mg uma vez por dia) ou placebo. A idade média foi de 69,9 anos, a mediana do escore CHA2DS2 VASc foi de 4,0 e a mediana do escore HAS-BLED foi de 2,0.

O desfecho primário de segurança foi sangramento maior ou de sangramento CRNM conforme

critérios da ISTH. Os desfechos secundários de eficácia foram: (a) morte por todas as causas ou hospitalização por todas as causas e (b) morte por todas as causas ou eventos isquêmicos (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, trombose de stent, revascularização coronariana urgente). Esses resultados foram analisados por uma estratégia de teste hierárquica. Na comparação entre apixabana versus AVK, a apixabana demonstrou superioridade estatisticamente significativa no desfecho primário de sangramento maior ou sangramento CRNM conforme critérios ISTH adjudicado no sexto mês [HR = 0,69, IC 95%: 0,58, 0,82; 2 lados p <0,0001]. Consulte a Tabela 9 para os resultados de segurança primários e dos desfechos de eficácia secundários para a comparação entre apixabana e AVK.

**Tabela 9 - Resultados no estudo AUGUSTUS - Apixabana vs AVK**

	apixabana	AVK	Razão de Risco (95% IC)	Valores de p dos dois lados
Sangramento maior ou CRNM conforme critérios ISTH				
N	2290	2259	0,69 (0,58-	<0,0001
Nº de pacientes com evento (%)	241 (10,5)	332 (14,7)	0,82)	
Taxa de eventos por 100 pacientes - ano	24,7	35,8		
Morte ou re-hospitalização				
N	2306	2308	0,84 (0,75-	0,003
Nº de pacientes com evento (%)	541 (23,5)	632 (27,4)	0,94)	
Taxa de eventos por 100 pacientes - ano	57,2	69,2		
Morte ou evento isquêmico				
N	2306	2308	0,92 (0,75-	0,437*
Nº de pacientes com evento (%)	170 (7,4)	182 (7,9)	1,13)	
Taxa de eventos por 100 pacientes - ano	15,9	17,2		
Todos os indivíduos receberam um inibidor de P2Y12 com ou sem AAS.				
*valores de p não significativos				

Na comparação AAS versus placebo, AAS aumentou significativamente o risco de sangramento maior ou sangramento CRNM conforme critérios ISTH quando adicionado à anticoagulação (apixabana ou AVK) em cima do inibidor P2Y12. (HR = 1,88, dois lados p <0,0001). Especificamente, o uso concomitante de AAS aumentou o risco de sangramento maior ou CRNM em indivíduos tratados com apixabana de 16,4% por ano para 33,1% por ano (HR = 2,00) e aumentou o risco de hemorragia em indivíduos tratados com AVK de 26,1% por ano para 48,4% ao ano (HR = 1,80). Consulte as Tabelas 10 e 11 para os resultados de segurança primários e dos desfechos de eficácia secundários.

**Tabela 10 - Resultados de segurança no estudo AUGUSTUS - AAS vs. Placebo**

	AAS N=2277	Placebo N=2277	Razão de risco (95% IC)	Valores de p dos dois lados
Sangramento maior ou CRNM conforme critérios ISTH apixabana ou AVK				
Nº de pacientes com evento (%)	367 (16,2)	204 (9,0)	1,88 (1,58 –	<0,0001
Taxa de eventos por 100 pacientes - ano	40,5	21,0	2,23)	
<b>apixabana*</b>				
Nº de pacientes com evento (%)	157 (13,7)	83 (7,3)	2,0 (1,5-2,6)	-
Taxa de eventos por 100 pacientes - ano	33,1	16,4		
<b>AVK*</b>				
Nº de pacientes com evento (%)				

Taxa de eventos por 100 pacientes - ano	209 (18,6)	121(10,8)	1,8 (1,4-2,3)	-
	48,4	26,1		
Todos os indivíduos receberam um inibidor de P2Y12 e um anticoagulante (apixabana ou AVK) *análise de subgrupo				

<b>Tabela 11 - Resultados de eficácia no estudo AUGUSTUS - AAS vs. Placebo</b>				
	<b>AAS N=2307</b>	<b>Placebo N=2307</b>	<b>Razão de risco</b>	<b>Valores de p dos dois lados</b>
<b>Morte ou re-hospitalização</b>				
Nº de pacientes com evento (%)	604 (26,2)	569 (24,7)	1,07 (0,96-1,20)	0,222*
Taxa de eventos por 100 pacientes - ano	65,7	60,6		
<b>Morte ou evento isquêmico</b>				
Nº de pacientes com evento (%)	163 (7,1)	189 (8,2)	0,86 (0,70-1,07)	0,174*
Taxa de eventos por 100 pacientes - ano	15,3	17,7		
Todos os indivíduos receberam um inibidor de P2Y12 e um anticoagulante (apixabana ou AVK) *valores de p não foram significativos				

### **Pacientes submetidos à cardioversão**

O EMANATE, um estudo aberto multicêntrico, incluiu 1.500 pacientes pré-tratados ou que não receberam tratamento com anticoagulante oral com menos de 48 horas e que foram sujeitos a cardioversão para fibrilação atrial não valvular (FANV). Os pacientes foram randomizados 1:1 para apixabana ou para heparina e/ou AVK para a prevenção de eventos cardiovasculares. A cardioversão elétrica e/ou farmacológica foi realizada após pelo menos 5 doses de 5 mg duas vezes por dia de apixabana [ou 2,5 mg duas vezes por dia em pacientes selecionados (ver item 8. Posologia e Modo de Usar)] ou pelo menos 2 horas após uma dose de ataque de 10 mg [ou uma dose de ataque de 5 mg em pacientes selecionados (ver item 8. Posologia e Modo de Usar)] se for necessária cardioversão. No grupo apixabana, 342 pacientes receberam uma dose de ataque (331 pacientes receberam a dose de 10 mg e 11 pacientes receberam a dose de 5 mg). Não houve AVC (0%) no grupo apixabana (n = 753) e houve 6 (0,80%) AVCs no grupo heparina e/ou AVK (n = 747; RR 0,95% CI 0,00, 0,64) (p-valor nominal = 0.0151). Morte por qualquer causa ocorreu em 2 pacientes (0,27%) no grupo apixabana e 1 paciente (0,13%) no grupo heparina e/ou AVK (RR 1,98, 95% CI 0,19, 54,00). Não foram relatados eventos de embolismo sistêmico.

Ocorreram hemorragia grave e eventos hemorrágicos CRNM em 3 (0,41%) e 11 (1,50%) pacientes, respectivamente, no grupo apixabana, em comparação com 6 (0,83%) e 13 (1,80%) pacientes no grupo heparina e/ou AVK. Este estudo exploratório mostrou eficácia e segurança comparáveis entre os grupos de tratamento com apixabana e heparina e/ou AVK no cenário da cardioversão.

### **Tratamento de tromboembolismo venoso**

O programa clínico foi desenhado para demonstrar a eficácia e a segurança da apixabana para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) (AMPLIFY), e estendeu a terapia para a prevenção de TVP e EP recorrentes após 6 a 12 meses de tratamento anticoagulante para TVP e/ou EP (AMPLIFY-EXT).

Ambos os estudos foram estudos multinacionais, duplo-cegos, randomizados e de grupos paralelos, em pacientes com TVP proximal sintomática e/ou EP sintomática. Todos os desfechos de segurança e eficácia foram adjudicados por um comitê independente e cego.

**Tabela 12:** Características demográficas dos pacientes nos estudos clínicos.

	<b>AMPLIFY</b>	<b>AMPLIFY-EXT</b>
<b>Pacientes randomizados</b>	5395	2482
<b>Idade média</b>	56,9	56,7

> 75 anos	14,3%	13,3%
Sexo (masculino)	58,7%	57,4%
Raça		
Branca/Caucasiana	82,7%	85,3%
Negra/ Afro-americana	3,8%	3,2%
Asiática	8,4%	4,8%

**Tabela 13:** Fatores de risco dos pacientes para TVP/EP nos estudos clínicos.

	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
Eventos não provocados	89,8%	91,7%
Evento anterior de EP ou TVP proximal	16,2%	n/a*
Imobilização	6,4%	2,8%
Câncer (ativo)	2,7%	1,7%
Câncer (histórico)	9,7%	9,2%
Função renal		
CrCl normal	64,5%	70,1%
CrCl 50 - ≤ 80 mL/min	20,3%	21,6%
CrCl 30 - ≤ 50 mL/min	5,7%	5,3%
CrCl ≤ 30 mL/min	0,5%	0,2%
Uso de medicamento pró-trombótico	2,5%	3,8%

\*Todos os pacientes no AMPLIFY-EXT precisavam apresentar um episódio anterior de EP ou TVP proximal para entrar no estudo.

CrCl: *clearance* de creatinina

**Estudo AMPLIFY:** Os pacientes foram randomizados para tratamento com 10 mg de apixabana duas vezes ao dia, por via oral, durante 7 dias seguido por 5 mg de apixabana duas vezes ao dia, por via oral, durante 6 meses ou enoxaparina 1 mg/kg duas vezes ao dia, por via subcutânea, durante pelo menos 5 dias (até RNI [razão normalizada internacional] ≥ 2) e varfarina (intervalo de RNI alvo de 2,0-3,0), por via oral, durante 6 meses. Os pacientes que necessitaram de tromboectomia, inserção de um filtro cava ou uso de um agente fibrinolítico, e pacientes com *clearance* de creatinina < 25 mL/min, doença hepática significativa ou sangramento ativo, foram retirados dos estudos. Foi permitido que os pacientes entrassem no estudo com ou sem anticoagulação parenteral anterior (até 48 horas).

Para os pacientes randomizados para a varfarina, o percentual médio de tempo no intervalo terapêutico (INR 2,0 - 3,0) foi de 60,9.

O objetivo primário do estudo foi determinar se a apixabana era não inferior à terapia com enoxaparina/varfarina no desfecho combinado de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) sintomático recorrente e adjudicado (TVP não fatal ou EP não fatal) ou óbito relacionado aos eventos de TEV durante 6 meses de terapia.

No estudo, a apixabana demonstrou ser não inferior à enoxaparina/varfarina no desfecho combinado de eventos de TEV sintomático recorrente e adjudicado (TVP não fatal ou EP não fatal) ou óbito relacionado aos eventos de TEV (veja Tabela 14).

**Tabela 14:** Resultados de eficácia no estudo AMPLIFY.

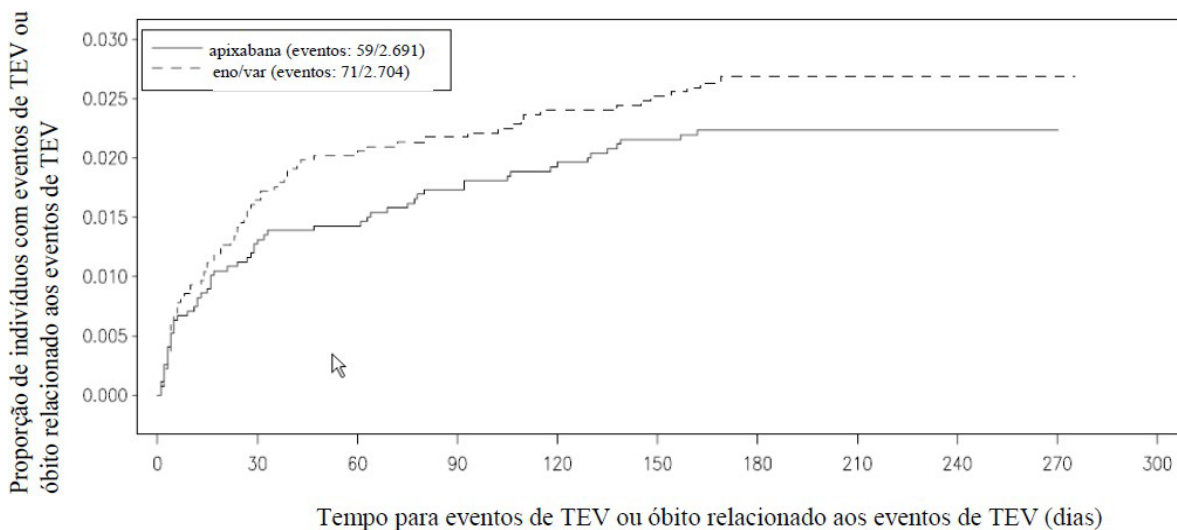
	apixabana N=2.609 n(%)	enoxaparina/varfarina N=2.635 n(%)	escore Relativo (IC 95%)
TEV ou óbito relacionado a TEV*	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
relacionado a TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV ou óbito por qualquer causa	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
TEV ou óbito relacionado a CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)

TEV, óbito relacionado ou sangramento maior	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)
---	----------	-----------	-------------------

\*Não inferior quando comparado com a enoxaparina/varfarina (valor-p < 0,0001). CV: causa cardiovascular.

A Figura 5 é um gráfico do tempo da randomização até a ocorrência do primeiro evento do desfecho primário de eficácia nos dois grupos de tratamento no estudo AMPLIFY.

**Figura 5:** Estimativa de tempo de Kaplan-Meier até a primeira TVP ou EP, ou óbito relacionado aos eventos de TEV no estudo AMPLIFY (população com intenção de tratar)



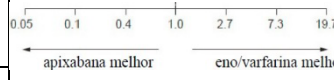
#### Número de indivíduos em risco

apixabana	2691	2606	2586	2563	2541	2523	62	4	1	0	0
enoxaparina/varfarina	2704	2609	2585	2555	2543	2533	43	3	1	1	0

A eficácia da apixabana no tratamento inicial de eventos de TEV foi consistente entre os pacientes que foram tratados para uma EP [Risco Relativo de 0,9, intervalo de confiança de 95% (0,5; 1,6)] ou TVP [Risco Relativo de 0,8, intervalo de confiança de 95% (0,5; 1,3)]. A eficácia entre os subgrupos, incluindo idade, sexo, função renal, índice de massa corporal (IMC), extensão do índice de EP, local do trombo da TVP e uso de heparina parenteral anterior, foi geralmente consistente (veja a Figura 6).

**Figura 6:** Eventos de TEV sintomático recorrente (TVP não fatal ou EP não fatal) ou risco relativo de óbito relacionado aos eventos de TEV pelas características basais.

Subgrupo	apixabana		enoxaparina / varfarina		Risco Relativo (CI 95%)	Valor-p para interação
	n° de eventos	n° de pacientes	n° de eventos	n° de pacientes		
<b>Geral</b>	59	2609	71	2635		
<b>Evento Índice (com ou sem TVP)</b>						0,8198
<b>TVP isolada</b>	21	900	23	886		
<b>Sexo</b>						0,4514
<b>Masculino</b>	35	1524	38	1557		
<b>Feminino</b>	24	1085	33	1078		
<b>Idade</b>						0,3427
<b>&lt; 65 anos</b>	39	1678	47	1714		
<b>65 a &lt; 75 anos</b>	13	542	11	561		
<b>≥ 75 anos</b>	7	389	13	360		
<b>Nível de insuficiência renal</b>						0,8757
<b>Grave ou moderada</b>	7	169	7	158		
<b>Leve</b>	14	531	12	530		
<b>Função renal normal</b>	38	1676	42	1719		
<b>Peso</b>						0,4344
<b>≤ 60 Kg</b>	6	225	10	232		
<b>&gt; 60 Kg a &lt; 100 Kg</b>	42	1870	43	1892		
<b>&gt; 100 Kg</b>	11	509	18	508		
<b>IMC</b>						0,0639
<b>≤ 25 Kg/m²</b>	16	693	16	694		
<b>&gt; 25 a 30 Kg/m²</b>	27	985	26	1014		
<b>&gt; 30 a 35 Kg/m²</b>	9	568	16	575		
<b>&gt; 35 Kg/m²</b>	7	349	12	335		
<b>Extensão anatômica do índice EP</b>						0,0569
<b>Limitada</b>	3	72	2	88		
<b>Intermediária</b>	13	382	7	385		
<b>Extensa</b>	5	351	12	318		
<b>Extensão anatômica do índice TVP</b>						0,2808
<b>Veia poplítea</b>	9	42	12	437		
<b>Veia femoral</b>	11	556	7	571		
<b>Femoral comum ou ilíaca</b>	18	730	26	725		
<b>Uso de HBPM/HNF</b>						0,4576
<b>Sem uso de HBPM/HNF</b>	6	350	12	374		
<b>&gt; 0 a 12 horas</b>	7	361	10	329		
<b>&gt; 12 horas</b>	46	1893	49	1927		



HBPM: heparina de baixo peso molecular

HNF: heparina não fracionada

O desfecho primário de segurança foi sangramento maior. No estudo, a apixabana foi

estatisticamente superior à enoxaparina/varfarina no desfecho primário de segurança [Risco Relativo de 0,31, intervalo de confiança de 95% (0,17; 0,55), valor-p < 0,0001] (veja Tabela 15).

**Tabela 15:** Resultados de sangramento no estudo AMPLIFY.

	apixabana N = 2.676 N (%)	enoxaparina varfarina N = 2.689 N (%)	Risco Relativo (IC 95%*)	Valor-p
<b>Maior</b>	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)	< 0,0001
<b>CRNMB†</b>	103 (3,9)	215 (8,0)	0,48 (0,38; 0,60)	
<b>Maior + CRNMB</b>	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)	
<b>Menor</b>	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)	
<b>Todos</b>	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)	

\* Intervalo de confiança.

† CRNMB = sangramento não maior clinicamente relevante.

Eventos associados com cada desfecho foram contados uma vez por indivíduo, mas os indivíduos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

O sangramento maior adjudicado e o sangramento CRNMB em qualquer local anatômico foi geralmente inferior no grupo da apixabana comparado com o grupo enoxaparina/varfarina. O sangramento gastrointestinal significativo ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) adjudicado ocorreu em 6 (0,2%) dos pacientes tratados com apixabana e 17 (0,6%) dos pacientes tratados com enoxaparina/varfarina.

Durante os 6 meses do estudo, menos pacientes foram hospitalizados no grupo apixabana [153 (5,7%)] em comparação com os pacientes tratados com varfarina [190 (7,1%)].

**Estudo AMPLIFY-EXT:** Os pacientes foram randomizados para o tratamento com 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia por via oral, 5 mg de apixabana duas vezes ao dia por via oral, ou placebo durante 12 meses após concluir 6 a 12 meses de tratamento inicial com anticoagulante. Aproximadamente um terço dos pacientes participou do estudo AMPLIFY antes da inclusão no estudo AMPLIFY-EXT.

O objetivo primário do estudo foi determinar se a apixabana era superior ao placebo no desfecho combinado de eventos de TEV sintomático recorrente (TVP não fatal ou EP não fatal) ou óbito por qualquer causa.

No estudo, ambas as doses de apixabana foram estatisticamente superiores ao placebo no desfecho primário de eventos de TEV sintomático recorrente ou óbito por qualquer causa (veja Tabela 16).

**Tabela 16:** Resultados de eficácia no estudo AMPLIFY-EXT§.

	apixabana 2,5mg (N=840)	apixabana 5,0mg (N=813) n(%)	Placebo (N=829)	Relativo (IC 95%)		Valor-p
				apixabana 2,5mg vs Placebo	apixabana 5,0mg vs Placebo	
<b>TEV recorrente ou óbito por qualquer causa</b>	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)	0,19 (0,11; 0,33)	< 0,0001
<b>TVP*</b>	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)			
<b>EP*</b>	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)			
<b>óbito por qualquer causa</b>	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)			
<b>TEV recorrente ou óbito relacionado a TEV</b>	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)	
<b>TEV recorrente ou óbito relacionado a CV</b>	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)	
<b>TVP não fatal †</b>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)	

<b>EP não fatal †</b>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)	
<b>Óbito relacionado a TEV</b>	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)	
<b>Óbito relacionado a CV</b>	2 (0,2)	3 (0,4)	10 (1,2)	0,20 (0,04; 0,90)	0,31 (0,09; 1,11)	

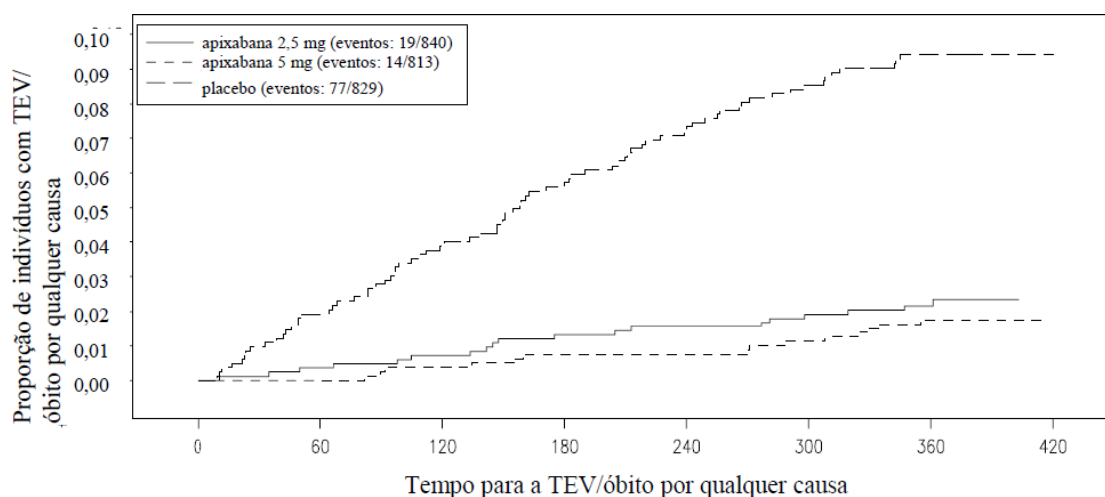
§ Os dados apresentados referem-se a resultados do estudo sem a atribuição de resultados dos pacientes com dados faltantes.

\*Para os pacientes com mais de um evento contribuindo para o desfecho composto, apenas o primeiro evento foi relatado (por exemplo, se um indivíduo do experimento apresentou ambas TVP e depois uma EP, apenas a TVP foi relatada).

† Indivíduos podem apresentar mais de um evento e ser representados em ambas as classificações. CV: causa cardiovascular

A Figura 7 é um gráfico do tempo da randomização até a ocorrência do primeiro evento de desfecho primário de eficácia nos três grupos de tratamento no estudo AMPLIFY-EXT.

**Figura 7:** Estimativa de tempo de Kaplan-Meier até a primeira TVP ou EP, ou óbito por qualquer causa no estudo AMPLIFY-EXT (população com intenção de tratar).



Número de indivíduos em risco

<b>apixabana 2,5 mg</b>	840	835	830	823	818	811	533	0
<b>apixabana 5 mg</b>	813	810	804	798	795	786	513	0
<b>Placebo</b>	829	810	787	771	754	740	471	0

A eficácia da apixabana para a prevenção de uma recidiva de eventos de TEV foi mantida entre os subgrupos, incluindo idade, sexo, IMC e função renal.

O desfecho primário de segurança foi sangramento maior durante o período de tratamento. No estudo, a incidência de sangramento maior foi semelhante entre os grupos apixabana e placebo. Não houve uma diferença estatisticamente significativa na incidência de sangramento maior + CRNMB, menor e todos os sangramentos entre os grupos de tratamento com 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia e placebo. A frequência do sangramento maior + CRNMB no grupo de 5 mg de apixabana duas vezes ao dia não foi estatisticamente diferente do grupo placebo. A frequência do CRNMB, sangramento menor e todos os sangramentos no grupo de 5 mg de apixabana duas vezes ao dia foi estatisticamente diferente do grupo placebo (veja Tabela 17).

**Tabela 17:** Resultados de sangramento no estudo AMPLIFY-EXT

	apixabana 2,5mg (N=840)	apixabana 5,0mg (N=811) n(%)	Placebo (N=826)	Risco Relativo (IC* 95%)	
				apixabana 2,5mg vs Placebo	apixabana 5,0mg vs Placebo

<b>Maior</b>	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
<b>CRNMB†</b>	25 (3,0)	34 (4,2)	19 (2,3)	1,29 (0,72; 2,33)	1,82 (1,05; 3,18)
<b>Maior + CRNMB</b>	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
<b>Menor</b>	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
<b>Todos</b>	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

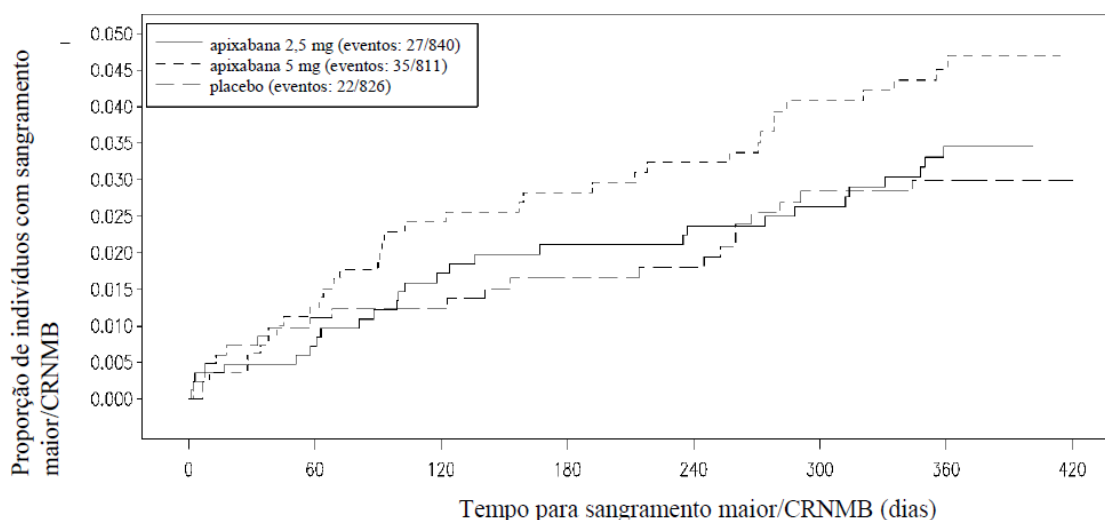
\* Intervalo de confiança.

† CRNMB = sangramento não maior clinicamente relevante.

Eventos associados com cada desfecho foram contados uma vez por indivíduo, mas os indivíduos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

A Figura 8 é um gráfico do tempo da randomização até a ocorrência do primeiro evento de sangramento maior clinicamente relevante ou não nos três grupos de tratamento no estudo AMPLIFY-EXT.

**Figura 8:** Estimativa de Kaplan-Meier de sangramento maior clinicamente relevante ou não durante o período de tratamento no estudo AMPLIFY-EXT.



Número de indivíduos em risco

<b>apixabana 2,5 mg</b>	840	806	774	759	743	728	515	0
<b>apixabana 5 mg</b>	811	771	738	718	698	677	495	0
<b>Placebo</b>	826	766	723	688	667	641	455	0

O sangramento gastrointestinal maior ISTH ocorreu em 1 (0,1%) paciente tratado com apixabana na dose de 5 mg duas vezes ao dia, em nenhum paciente na dose de 2,5 mg duas vezes ao dia e em 1 (0,1%) paciente tratado com placebo.

Durante os 12 meses do estudo, menos pacientes foram hospitalizados nos grupos apixabana [42 (5%) no grupo de 2,5 mg duas vezes ao dia; 34 (4,2%) no grupo de 5 mg duas vezes ao dia] em comparação com os pacientes tratados com placebo [62 (7,5%)].

## Referências

1. Estudo Advance-2:

Lassen MR, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010 Mar 6;375(9717):807-15.

2. Estudo Advance-3:

Lassen MR, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement.

N Engl J Med. 2010 Dec 23;363(26):2487-98.

3. Estudo Aristotle:

Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

4. Estudo Averroes:

Connolly SJ, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Mar 3;364(9):806-17.

5. Estudo Augustus:

Lopes RD, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2019;380:1509-24.

6. Estudo Emanate:

Ezekowitz MD et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. European Heart Journal 39, 2959– 2971, 2018.

7. Estudo Amplify:

Agnelli G, et al. Oral apixaban for the treatment of acute thromboembolism. N Engl J Med 2013;369 (9):799-808.

8. Estudo Amplify-ext:

Agnelli G, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368 (8):699-708.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

Os efeitos farmacodinâmicos da apixabana refletem o mecanismo de ação: inibição do fator X ativado (FXa).

Como resultado da inibição do FXa, a apixabana prolonga testes de coagulação, como tempo de protrombina (TP), RNI (razão normalizada internacional) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). As mudanças observadas nos testes de coagulação na dose terapêutica especificada são pequenas e sujeitas a um elevado grau de variabilidade. Eles não são recomendados para avaliar os efeitos farmacodinâmicos de apixabana. No teste de geração de trombina, a apixabana reduziu o Potencial de Trombina Endógena que é uma medida de formação de trombina no plasma humano.

A apixabana também demonstrou atividade anti-FXa, como evidenciado pela redução na atividade da enzima do Fator Xa em testes de Heparina Rotachrom<sup>®</sup> cromogênico de estudos clínicos. A atividade anti- FXa exibe uma relação direta linear com a concentração plasmática da apixabana, atingindo valores máximos no momento do pico da concentração plasmática de apixabana. A relação entre a concentração plasmática de apixabana e a atividade anti-FXa é linear ao longo de uma vasta gama de doses de apixabana. As alterações observadas relacionadas à dose e à concentração após a administração de apixabana são mais pronunciadas, e menos variáveis, com atividade anti-FXa quando comparadas com os testes de coagulação. A Tabela 18 abaixo mostra a exposição prevista no estado de equilíbrio e a atividade anti-fator Xa para cada indicação. Em pacientes recebendo apixabana para a prevenção de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) após artroplastia eletiva de quadril ou joelho, os resultados demonstram uma flutuação inferior a 1,6 vezes nos níveis do pico ao vale. Em pacientes com fibrilação atrial não valvular recebendo apixabana para a prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica, os resultados demonstram uma flutuação inferior a 1,7 vezes nos níveis do pico ao vale. Em pacientes recebendo apixabana para o tratamento ou prevenção da recidiva de eventos de TEV, os resultados demonstram uma flutuação inferior a 2,2 vezes nos níveis do pico ao vale.

**Tabela 18:** Exposição prevista no estado de equilíbrio de apixabana (ng/mL) e atividade anti-Xa (UI/mL).

	Apixabana C <sub>máx</sub>	Apixabana C <sub>mín</sub>	Apixabana Atividade anti-Xa máx.	Apixabana Atividade anti-Xa mín.
Mediana [5 <sup>o</sup> , 95 <sup>o</sup> percentil]				
Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou joelho				
2,5 mg BID	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]

Prevenção de AVC e embolia sistêmica: fibrilação atrial não valvular				
2,5 mg BID*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg BID	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Tratamento de tromboembolismo venoso				
2,5 mg BID	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,1 [0,47, 2,4]	0,51 [0,17, 1,4]
5 mg BID	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,93, 4,8]	1,0 [0,35, 2,8]
10 mg BID	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,0 [1,8, 9,1]	1,9 [0,65, 5,3]

\*Dose ajustada pela população com base em 2 dos 3 critérios de redução da dose no estudo ARISTOTLE. BID: duas vezes ao dia

Embora o tratamento com apixabana não exija o monitoramento rotineiro da exposição, o teste anti-FXa quantitativamente calibrado pode ser útil em situações onde o conhecimento da exposição de apixabana pode auxiliar em decisões clínicas.

### Mecanismo de ação

A apixabana é um inibidor potente, reversível, oral, direto e altamente seletivo e ativo no sítio de inibição do fator Xa. Não necessita da antitrombina III para a atividade antitrombótica. A apixabana inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo, e a atividade da protrombinase. A apixabana não tem efeitos diretos na agregação plaquetária, mas indiretamente inibe a agregação plaquetária induzida pela trombina. Ao inibir o fator Xa, a apixabana previne a geração de trombina e o desenvolvimento do trombo. Estudos pré-clínicos com apixabana em modelos animais demonstraram eficácia antitrombótica na prevenção de trombose arterial e venosa em doses que preservam a hemostasia.

### Propriedades farmacocinéticas Absorção

A biodisponibilidade absoluta da apixabana é de cerca de 50% para doses de até 10 mg. A apixabana é rapidamente absorvida com concentração máxima (C<sub>máx</sub>) de 3 a 4 horas após a ingestão do comprimido. A apixabana pode ser administrada com ou sem alimentos. Embora a ingestão com refeição rica em gorduras resultou em uma redução de 20% e 15% na AUC e C<sub>máx</sub> de apixabana na dose de 5 mg, respectivamente, isto não é considerado clinicamente relevante, uma vez que a apixabana foi administrada sem considerar as refeições nos estudos fase III. A apixabana demonstrou farmacocinética linear com aumentos proporcionais na exposição para doses orais de até 10 mg. A apixabana apresenta absorção limitada com biodisponibilidade diminuída com doses  $\geq$  25 mg. Os parâmetros de exposição da apixabana apresentam variabilidade baixa a moderada refletida por uma variabilidade intra-indivíduo e inter-indivíduo de  $\sim$  20% CV e  $\sim$  30% CV, respectivamente.

### Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas em humanos é de aproximadamente 87%. O volume de distribuição (V<sub>ss</sub>) é de aproximadamente 21 litros.

### Metabolismo e Eliminação

A apixabana apresenta várias vias de eliminação. Da dose administrada de apixabana em humanos, aproximadamente 25% foi recuperada como metabólitos, a maioria nas fezes. A excreção renal da apixabana soma aproximadamente 27% do *clearance* total. As contribuições adicionais da excreção biliar e intestinal direta foram observadas em estudos clínicos e não clínicos, respectivamente.

A apixabana tem um *clearance* total de cerca de 3,3 L/h e uma meia-vida de aproximadamente 12 horas. A o-demetilação e a hidroxilação do grupo 3-oxo-piperidinil são os principais locais da biotransformação. A apixabana é metabolizada principalmente via CYP3A4/5 com contribuições menores da CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 e 2J2. A apixabana inalterada é o principal componente relacionado ao fármaco presente no plasma humano sem metabólitos ativos circulantes presentes. A apixabana é um substrato das proteínas de transporte, gpP e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP).

### Insuficiência renal

Não houve impacto da insuficiência renal sobre o pico de concentração da apixabana. Houve um aumento da exposição da apixabana correlacionada com a diminuição da função renal, como

verificado pelo *clearance* da creatinina. Em indivíduos com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina 51-80 mL/min), moderada (*clearance* de creatinina 30-50 mL/min) e grave (*clearance* de creatinina 15-29 mL/min), as concentrações plasmáticas de apixabana (AUC) aumentaram 16, 29 e 44% respectivamente, quando comparadas com indivíduos com *clearance* de creatinina normal. A insuficiência renal não teve efeito evidente sobre a relação entre a concentração plasmática de apixabana e a atividade anti-FXa. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada, exceto conforme descrito no item 8. Posologia e Modo de Usar – Prevenção de AVC e Embolia Sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular. A apixabana deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência renal grave. Devido à experiência clínica limitada em pacientes com *clearance* de creatinina < 15 mL/min e à ausência de dados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para esses pacientes (vide item 5. Advertências e Precauções e item 8. Posologia e Modo de Usar).

Em pacientes com doença renal em estágio terminal, a AUC de apixabana sofreu aumento de 36% quando uma única dose de 5 mg de apixabana foi administrada imediatamente após a hemodiálise, comparado com o observado em pacientes com função renal normal. Hemodiálise, iniciada 2 horas após a administração de uma única dose de 5 mg de apixabana, causou diminuição da AUC de apixabana em 14% nesses pacientes com doença renal em estágio terminal, correspondendo a um *clearance* de apixabana por diálise de 18 mL/min.

### **Insuficiência hepática**

A apixabana não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave ou doença hepatobiliar ativa. A apixabana não é recomendada a pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 5. Advertências e Precauções).

Em um estudo comparativo com pacientes com insuficiência hepática leve e moderada (classificados como Child Pugh A e B, respectivamente) e indivíduos sadios como controle, a farmacocinética de dose única e a farmacodinâmica de apixabana 5 mg não foram alteradas nos indivíduos com insuficiência hepática. Alterações na atividade anti-FXa e RNI foram comparáveis entre os indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada e indivíduos sadios. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada, no entanto, dado o número limitado de indivíduos estudados, recomenda-se cautela quando se utiliza apixabana nesta população (vide item 5. Advertências e Precauções e item 8. Posologia e Modo de Usar).

### **Idosos**

Os pacientes idosos (acima de 65 anos) apresentaram concentrações plasmáticas maiores em relação aos pacientes jovens, com valores médios de AUC aproximadamente 32% maior. Nenhum ajuste de dose é necessário, exceto conforme descrito no item 8. Posologia e Modo de Usar – Prevenção de AVC e Embolia Sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular.

Idade avançada pode aumentar o risco hemorrágico.

### **Sexo**

A exposição de apixabana foi aproximadamente 18% maior em mulheres do que em homens. Nenhum ajuste de dose é necessário.

### **Origem étnica**

Os resultados dos estudos fase I não mostraram diferença discernível na farmacocinética da apixabana entre indivíduos branco/caucasiano, asiático e negro/afro-americano. Resultados de uma análise farmacocinética populacional em pacientes que receberam apixabana foram consistentes com os resultados da fase I. Nenhum ajuste de dose é necessário.

### **Peso corporal**

Comparando a exposição de apixabana em pacientes com peso corporal entre 65 e 85 kg, para pacientes com peso corporal > 120 kg foi associado uma exposição aproximadamente 30% menor e, para pacientes com peso corporal < 50 kg foi associado uma exposição aproximadamente 30% maior. Nenhum ajuste da

dose é necessário, exceto conforme descrito no item 8. Posologia e Modo de Usar – Prevenção de AVC e Embolia Sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular.

### **Relação farmacocinética/farmacodinâmica**

A relação farmacocinética/farmacodinâmica entre a concentração plasmática de apixabana e vários desfechos farmacodinâmicos (atividade anti-FXa, RNI, TP, TTPA) foi avaliada após a administração de uma grande escala de doses (0,5-50 mg). A relação entre a concentração plasmática de apixabana e a atividade do anti-fator Xa foi melhor descrita por um modelo linear. A relação farmacocinética/farmacodinâmica observada em pacientes que receberam apixabana nos estudos clínicos fase II ou III foi coerente com o estabelecido em indivíduos saudáveis.

### **Dados de segurança pré-clínicos**

Os dados pré-clínicos não revelam risco especial para humanos baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico, fertilidade e desenvolvimento embrionário (vide item 5. Advertências e Precauções). Em filhotes de ratas grávidas tratadas com apixabana houve diminuição nos acasalamentos e na fertilidade. Estes efeitos foram mínimos e observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

A apixabana é contraindicada a pacientes que apresentam hipersensibilidade à apixabana ou a qualquer componente da fórmula.

A apixabana é contraindicada em casos de sangramento ativo clinicamente significativo e em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e ao risco de sangramento clinicamente relevante (vide item 3. Características Farmacológicas).

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com apixabana e até 2-3 dias após a descontinuação, devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.**

### **Risco hemorrágico**

Assim como com outros anticoagulantes, os pacientes que utilizam apixabana devem ser cuidadosamente monitorados em relação aos sinais de sangramento. A apixabana é recomendada para ser usada com precaução em condições de risco aumentado de hemorragia, tais como: distúrbios hemorrágicos congênitos ou adquiridos; doença ulcerativa gastrointestinal em atividade, endocardite bacteriana; trombocitopenia; disfunções plaquetárias; história de acidente vascular cerebral hemorrágico; hipertensão grave não controlada e cirurgia recente cerebral, da coluna vertebral ou oftalmológica. A apixabana não é recomendada para pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e ao risco de sangramento clinicamente relevante. A administração de apixabana deve ser interrompida se ocorrer hemorragia grave (vide item 10. Superdose).

Em caso de complicações hemorrágicas, o tratamento com apixabana deve ser descontinuado e a origem do sangramento investigada. O início de tratamento adequado, por exemplo, hemostasia cirúrgica ou transfusão de plasma fresco congelado, deve ser considerado. Se o sangramento representar risco de vida e não puder ser controlado pelas medidas acima, a administração de concentrado de complexo protombínico (CCP) ou de fator recombinante VIIa pode ser considerada. A reversão dos efeitos farmacodinâmicos de apixabana, evidenciado pelas mudanças no teste de geração de trombina, foi demonstrada após administração de CCP com 4 fatores de coagulação em pacientes saudáveis. No entanto, não há experiência clínica do uso de CCP com 4 fatores de coagulação para reverter o sangramento em indivíduos que receberam apixabana. Atualmente não há experiência com o uso do fator recombinante VIIa em indivíduos que receberam apixabana.

### **Descontinuação temporária de apixabana**

Descontinuar anticoagulantes, incluindo apixabana, devido a sangramento ativo, cirurgia eletiva ou procedimentos invasivos, pode colocar o paciente sob maior risco de trombose. Evitar lapsos na terapia e, se a anticoagulação com apixabana precisar ser temporariamente descontinuada por qualquer razão, deve-se retomar o tratamento o mais breve possível.

**Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.**

### **Insuficiência renal**

#### **Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho**

Devido à experiência clínica limitada em pacientes com *clearance* de creatinina < 15 mL/min e à ausência de dados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para esses pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas e item 8. Posologia e Modo de Usar).

**Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular** Como não há dados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para esses pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas).

Em pacientes com fibrilação atrial não valvular com *clearance* de creatinina < 15 mL/min, uma dose

recomendada não pode ser fornecida (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina 15-29 mL/min) indicam concentrações plasmáticas maiores de apixabana nesta população. Portanto, apixabana como monoterapia ou combinado com ácido acetilsalicílico (AAS) deve ser administrado com cautela nestes pacientes devido ao risco potencialmente maior de sangramento (vide item 3. Características Farmacológicas e item 8. Posologia e Modo de Usar). Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (vide item 3. Características Farmacológicas).

### **Tratamento de tromboembolismo venoso**

Devido à experiência clínica limitada em pacientes com *clearance* de creatinina < 15 mL/min e à ausência de dados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para esses pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas).

### **Insuficiência hepática**

A apixabana é contraindicada a pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e ao risco de sangramento clinicamente relevante (vide item 4. Contraindicações).

A apixabana não é recomendada a pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 3. Características Farmacológicas).

A apixabana pode ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child Pugh A ou B) (vide item 3. Características Farmacológicas e item 8. Posologia e Modo de Usar).

### **Interação com fortes inibidores tanto do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) quanto da glicoproteína P (gpP)**

A apixabana não é recomendada a pacientes que recebem tratamento sistêmico concomitante com inibidores potentes do CYP3A4 e da gpP, tais como antifúngicos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) e inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir). Esses medicamentos podem aumentar a exposição à apixabana em duas vezes (vide item 6. Interações Medicamentosas) ou mais, na presença de fatores adicionais que aumentam a exposição à apixabana (por exemplo, insuficiência renal grave).

No caso de medicamentos que não são considerados inibidores potentes de CYP3A4 e gpP, não é necessário ajuste de dose (vide item 6. Interações Medicamentosas).

## **Interação com fortes indutores tanto do CYP3A4 quanto da gpP**

O uso concomitante de apixabana com indutores potentes do CYP3A4 e da gpP (por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou erva de São João) pode levar a uma redução de aproximadamente 50% na exposição da apixabana.

## **Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho; e Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular**

Deve-se ter cautela na coadministração de apixabana e indutores potentes tanto do CYP3A4 quanto da gpP (vide item 6. Interações Medicamentosas).

## **Tratamento de tromboembolismo venoso**

Para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP), apixabana não é recomendado à pacientes recebendo tratamento sistêmico concomitante com indutores potentes tanto do CYP3A4 quanto da gpP (vide item 6. Interações Medicamentosas). Para a prevenção da TVP e EP recorrentes, deve-se ter cautela na coadministração de apixabana e indutores potentes tanto do CYP3A4 quanto da gpP (vide item 6. Interações Medicamentosas).

## **Interações com outros medicamentos que afetam a hemostasia**

O uso concomitante de apixabana com agentes antiplaquetários aumenta o risco de sangramento. Cuidados devem ser tomados quando os pacientes são tratados concomitantemente com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo ácido acetilsalicílico (AAS). O uso concomitante de outros inibidores da agregação plaquetária ou outros agentes antitrombóticos não são recomendados com apixabana após cirurgia (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Em pacientes com fibrilação atrial e uma condição que justifica um ou dois tratamentos antiplaquetários, uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios em relação aos potenciais riscos deve ser feita antes de combinar este tratamento com apixabana. Em um estudo clínico de pacientes com fibrilação atrial, o uso concomitante de AAS aumentou o principal risco de sangramento com apixabana de 1,8% por ano para 3,4% por ano e aumentou o risco de sangramento com varfarina de 2,7% por ano para 4,6% por ano. Neste ensaio clínico houve uso limitado (2,3%) de tratamento antiplaquetário duplo concomitante com apixabana. Um ensaio clínico envolveu pacientes com fibrilação atrial que tiveram síndrome coronariana aguda (SCA) e /ou foram submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) e um período de tratamento planejado com um inibidor P2Y12, com ou sem AAS e anticoagulante oral (apixabana ou AVK) por 6 meses. O risco de sangramento maior ou CRNM conforme critérios ISTH (Clinicamente Relevante Não Maior) foi significativamente inferior nos indivíduos tratados com apixabana (24,7% por ano) em comparação com os indivíduos tratados com AVK (35,8% por ano). O uso concomitante de AAS aumentou o risco de sangramento maior ou CRNM conforme critérios ISTH de 21,0% ao ano para 40,5% ao ano, quando adicionado à anticoagulação (apixabana ou AVK) sobre o inibidor de P2Y12. Especificamente, o uso concomitante de AAS aumentou o risco de sangramento maior ou CRNM em indivíduos tratados com apixabana de 16,4% ao ano para 33,1% ao ano e aumentou o risco de sangramento em indivíduos tratados com AVK de 26,1% ao ano para 48,4% ao ano.

Em um ensaio clínico com pacientes com alto risco pós síndrome coronariana aguda, sem fibrilação atrial caracterizada por múltiplas comorbidades cardíacas e não cardíacas, que receberam AAS ou combinação de AAS e clopidogrel, foi relatado um aumento significativo do risco de sangramento por apixabana comparado com placebo.

## **Punção ou anestesia espinal/epidural**

### **Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho**

Quando a anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) ou punção espinal/epidural é realizada, pacientes tratados com agentes antitrombóticos para a prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolvimento de um hematoma epidural ou espinal, que pode resultar em paralisia de longa duração ou permanente. O risco destes eventos pode ser

aumentado com o uso pós-operatório de cateteres epidurais ou o uso concomitante de medicamentos que afetam a hemostasia. Cateteres por via epidural ou intratecal devem ser removidos pelo menos 5 horas antes da primeira dose do apixabana. O risco também pode ser aumentado por punção epidural ou espinhal traumática ou repetida. Os pacientes devem ser monitorados com frequência para os sinais e sintomas de comprometimento neurológico (por exemplo, dormência ou fraqueza nas pernas, disfunção da bexiga ou intestino). Se houver a percepção de comprometimento neurológico, é necessário diagnóstico e tratamento de urgência. Antes da intervenção neuroaxial, o médico deverá considerar o potencial benefício *versus* o risco em pacientes anticoagulados ou em pacientes a serem anticoagulados para trombotoprofilaxia.

## **Cirurgia de fratura de quadril**

### **Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho**

O uso de apixabana não foi estudado em ensaios clínicos em pacientes submetidos à cirurgia de fratura do quadril para avaliar a eficácia e a segurança nestes pacientes. Portanto, a apixabana não é recomendada para esses pacientes.

### **Pacientes com válvulas cardíacas protéticas**

A segurança e eficácia de apixabana não foram estudadas em pacientes com válvulas cardíacas protéticas, com ou sem fibrilação atrial, portanto, o uso de apixabana não é recomendada nesses pacientes.

### **Embolia pulmonar aguda (EP) em pacientes hemodinamicamente instáveis ou pacientes que necessitem de trombólise ou embolectomia pulmonar**

- **Tratamento de tromboembolismo venoso (TEV)**

Não é recomendado iniciar apixabana como alternativa à heparina não fracionada para o tratamento inicial de pacientes com EP que apresentem instabilidade hemodinâmica ou que possam ser submetidos a trombólise ou embolectomia pulmonar.

### **Pacientes com Síndrome Antifosfolípide**

Os anticoagulantes orais de ação direta (DOACs), incluindo apixabana, não são recomendados para pacientes com histórico de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípide (SAF). Em particular para doentes que são positivos triplo (para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I), o tratamento com DOACs pode estar associado a taxas aumentadas de eventos trombóticos recorrentes em comparação com a terapêutica antagonista da vitamina K. A eficácia e segurança de apixabana em pacientes com SAF ainda não foram estabelecidas.

### **Informações sobre os excipientes**

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má- absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

**Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má- absorção de glicose-galactose.**

**Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas. (comprimido de 2,5mg)**

**Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas. (comprimido de 5,0mg)**

### **Uso durante a Gravidez**

Há dados limitados sobre a utilização de apixabana em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva. A apixabana não é recomendada durante a gravidez.

## **Categoria de risco de gravidez: B**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **Uso durante a Lactação**

Não se sabe se a apixabana ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Os dados disponíveis em animais revelaram excreção da apixabana no leite. O risco para recém-nascidos e lactentes não pode ser excluído.

A decisão deve ser tomada entre interromper a amamentação ou descontinuar/abster-se do tratamento com apixabana.

### **Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

### **Fertilidade**

Estudos em animais tratados diretamente com apixabana não mostraram efeito na fertilidade.

### **Uso em crianças**

A eficácia e segurança de apixabana em crianças menores de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### **Uso em idosos**

Idade avançada pode aumentar o risco hemorrágico.

### **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas**

A apixabana não tem influência, ou é desprezível, sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Efeito de outros fármacos sobre a apixabana**

#### **Inibidores do CYP3A4 e gpP**

A coadministração de apixabana com cetoconazol (400 mg uma vez por dia), um inibidor forte tanto de CYP3A4 quanto de gpP, levou a um aumento de 2 vezes em média na AUC de apixabana e um aumento de 1,6 vezes em média na Cmáx de apixabana. Com base nestes dados, apixabana não é recomendada a pacientes que recebem tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos, como cetoconazol ou outros inibidores potentes do CYP3A4 e da gpP e inibidores de protease do HIV (por exemplo, ritonavir) (vide item 5. Advertências e Precauções).

Espera-se que substâncias ativas não consideradas inibidores potentes de ambos CYP3A4 e gpP (por exemplo: diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamil, quinidina) causem um aumento das concentrações plasmáticas de apixabana em menor grau. Não é necessário ajuste de dose para apixabana quando coadministrado com agentes que não são inibidores fortes tanto de CYP3A4 como de gpP. Por exemplo, diltiazem (360 mg uma vez por dia) é considerado um inibidor moderado de CYP3A4 e um inibidor fraco de gpP, levando a um aumento de 1,4 vezes em média na AUC da apixabana e um aumento de 1,3 vezes na Cmáx. O naproxeno (500 mg, dose única), um inibidor de gpP, mas não um inibidor de CYP3A4, provocou um aumento de 1,5 vezes e 1,6 vezes em média na AUC e na Cmáx da apixabana, respectivamente. A claritromicina (500 mg, duas vezes por dia), um inibidor da gpP e um forte inibidor da CYP3A4, levou a um aumento de 1,6 vezes e 1,3 vezes na AUC e Cmax de apixabana média, respectivamente.

## **Indutores do CYP3A4 e gpP**

A coadministração de apixabana com rifampicina, um indutor potente tanto de CYP3A4 quanto de gpP, levou a uma diminuição de aproximadamente 54% e 42% em média na AUC e na C<sub>máx</sub> de apixabana, respectivamente.

O uso concomitante de apixabana com outros indutores potentes de CYP3A4 e de gpP (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou erva de São João) também podem levar a uma redução na concentração plasmática de apixabana. Nenhum ajuste de dose de apixabana é necessário durante o tratamento concomitante com tais agentes para a prevenção de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) após artroplastia eletiva de quadril ou de joelho ou para a prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular; no entanto, indutores potentes tanto de CYP3A4 quanto de gpP devem ser coadministrados com cautela (vide item 5. Advertências e Precauções).

Para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), não é recomendada terapia concomitante com indutores potentes tanto de CYP3A4 quanto de gpP (vide item 5. Advertências e Precauções).

Para a prevenção da TVP e EP recorrentes, indutores potentes tanto de CYP3A4 quanto de gpP devem ser coadministrados com cautela (vide item 5. Advertências e Precauções).

## **Anticoagulantes, inibidores da agregação plaquetária e AINEs**

Após a administração combinada de enoxaparina (40 mg em dose única) e apixabana (5 mg em dose única), um efeito aditivo sobre a atividade do anti-fator Xa foi observada.

Interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas não foram evidentes em indivíduos saudáveis quando apixabana foi coadministrada com ácido acetilsalicílico 325 mg uma vez por dia.

A apixabana quando coadministrada com clopidogrel (75 mg uma vez por dia), com a combinação de 75 mg de clopidogrel e 162 mg ácido acetilsalicílico uma vez por dia, ou com prasugrel (60 mg seguido de 10 mg uma vez por dia) nos estudos fase I, não mostrou um aumento relevante no tempo de sangramento, inibição da agregação plaquetária, ou prolongamento nos testes de coagulação (TP, RNI e TTPA) quando comparado com a administração dos agentes antiplaquetários sem apixabana.

O naproxeno (500 mg), um inibidor da gpP, levou a uma média de aumento de 1,5 vezes e 1,6 vezes na AUC e C<sub>máx</sub> de apixabana em indivíduos saudáveis, respectivamente. Correspondentes prolongamentos nos testes de coagulação foram observados para apixabana. Não foram observadas alterações no efeito do naproxeno sobre a agregação plaquetária induzida pelo ácido araquidônico e não foi observado prolongamento clinicamente relevante do tempo de sangramento após a administração concomitante de apixabana e naproxeno.

Os pacientes com FANV com SCA e/ou submetidos a ICP podem ser tratados com apixabana em associação com antiagregantes plaquetários (vide item 5. Advertências e Precauções - Interações com outros medicamentos que afetam a hemostasia).

Apesar desses achados, apixabana deve ser usado com cautela quando administrado concomitantemente com AINEs, AAS ou inibidores de P2Y<sub>12</sub> porque estes medicamentos normalmente aumentam o risco de sangramento.

Outros agentes relacionados com sangramentos graves não são recomendados concomitantemente com apixabana, tais como: heparina não fracionada e derivados de heparina (incluindo heparinas de baixo peso molecular (HBPM)), oligossacarídeos inibidores do fator Xa (por exemplo, fondaparinux), inibidores diretos da trombina (por exemplo, desirudina), agentes trombolíticos, antagonistas do receptor GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextrana, sulfimpirazona, antagonistas da vitamina K e outros anticoagulantes orais. Note que a heparina não fracionada pode ser administrada em doses necessárias para manter a permeabilidade de um cateter central venoso ou arterial (vide item 5. Advertências e Precauções).

## **Outras terapias concomitantes**

Não foram observadas interações clinicamente significativas na farmacocinética ou farmacodinâmica quando a apixabana foi coadministrada com atenolol ou famotidina. A coadministração de 10 mg de apixabana com atenolol 100 mg não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética de apixabana. Após a administração dos dois fármacos em conjunto, as médias de AUC e C<sub>máx</sub> de apixabana foram 15% e 18% menores do que quando administrados sozinhos. A administração de 10 mg de apixabana com 40 mg de famotidina não teve efeito sobre AUC e C<sub>máx</sub> de apixabana.

### **Parâmetros laboratoriais**

Testes de coagulação (por exemplo, TP, RNI e TTPA) são afetados conforme o esperado pelo mecanismo de ação da apixabana (vide item 3. Características Farmacológicas). As mudanças observadas nesses testes de coagulação na dose terapêutica esperada são pequenas e sujeitas a um elevado grau de variabilidade (vide item 3. Características Farmacológicas).

### **Pacientes pediátricos**

Os estudos de interação foram realizados somente em adultos.

### **Efeito da apixabana sobre outros fármacos**

Estudos *in vitro* com apixabana não demonstraram efeitos inibitórios sobre a atividade do CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4 (IC<sub>50</sub> > 45 µM) e mostraram efeito

inibitório fraco sobre a atividade da CYP2C19 (IC<sub>50</sub> > 20 µM) nas concentrações que são significativamente maiores do que os picos das concentrações plasmáticas observados nos pacientes. A apixabana não induziu CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 em concentrações de até 20 µM. Portanto, a apixabana não deve alterar o *clearance* metabólico de fármacos coadministrados que são metabolizados por estas enzimas. A apixabana não é um inibidor significativo de gpP.

Em estudos realizados em indivíduos saudáveis, como descrito abaixo, a apixabana não alterou significativamente a farmacocinética da digoxina, naproxeno ou atenolol.

- **digoxina:** a coadministração de apixabana (20 mg uma vez por dia) com digoxina (0,25 mg uma vez por dia), um substrato de gpP, não afetou a AUC ou a C<sub>máx</sub> da digoxina. Portanto, a apixabana não inibe o transporte de substratos de gpP.

- **naproxeno:** a coadministração de dose única de apixabana (10 mg) com naproxeno (500 mg), um AINE comumente usado, não tem qualquer efeito sobre a AUC e C<sub>máx</sub> do naproxeno.

- **atenolol:** a coadministração de uma dose única de apixabana (10 mg) com atenolol (100 mg), um betabloqueador comum, não alterou a farmacocinética do atenolol.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Comprimidos de 2,5 mg: comprimidos revestidos de cor branca ou quase branca, redondos, com “1181” gravado de um lado e liso do outro lado.

Comprimidos de 5 mg: comprimidos revestidos de cor bege, ovalados, com “1182” gravado de um lado e liso do outro lado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A apixabana deve ser utilizada por via oral, engolido com água, com ou sem alimentos.

### **Uso em Adultos**

#### **Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho**

A dose recomendada de apixabana é de 2,5 mg duas vezes ao dia, por via oral. A dose inicial

deve ser tomada 12 a 24 horas após a cirurgia.

Os médicos podem considerar os potenciais benefícios da anticoagulação mais precoce para a profilaxia do tromboembolismo venoso, bem como os riscos de sangramento pós-cirúrgico ao decidirem sobre o momento de administração.

Pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril: a duração do tratamento recomendada é de 32 a 38 dias após a cirurgia.

Pacientes submetidos à artroplastia eletiva de joelho: a duração do tratamento recomendada é de 10 a 14 dias após a cirurgia.

### **Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular**

A dose recomendada de apixabana é de 5 mg duas vezes ao dia, por via oral.

**Idade, peso corporal, creatinina sérica:** em pacientes com pelo menos 2 das características a seguir, idade

≥ 80 anos, peso corporal ≤ 60 kg ou creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), a dose recomendada de apixabana é de 2,5 mg duas vezes ao dia.

### **Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP)**

A dose recomendada de apixabana é de 10 mg duas vezes ao dia, por via oral, durante 7 dias, seguida de dose de 5 mg duas vezes ao dia, por via oral.

### **Prevenção da TVP e EP recorrentes**

A dose recomendada de apixabana é de 2,5 mg duas vezes ao dia, por via oral, após pelo menos 6 meses de tratamento para a TVP ou EP.

### **Uso em Crianças e Adolescentes**

A eficácia e segurança de apixabana em crianças abaixo de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### **Uso em Idosos**

Nenhum ajuste de dose é necessário, exceto conforme descrito em 8. Posologia e Modo de Usar - Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular (vide item 3. Características Farmacológicas).

Idade avançada pode aumentar o risco hemorrágico.

### **Uso em Pacientes com Insuficiência Renal**

#### **Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho**

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina 15 - 29 mL/min) indicam concentrações plasmáticas maiores de apixabana nesta população, portanto, a apixabana deve ser administrado com cautela nestes pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas).

Devido à experiência clínica limitada em pacientes com *clearance* de creatinina < 15 mL/min e à ausência de dados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para estes pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

<i>Clearance</i> de creatinina (ClCr)	Dose de apixabana para prevenção de TEV após cirurgia ortopédica
ClCr ≥ 30 mL/min	2,5 mg vial oral 2x/dia
ClCr 15-29 mL/min	2,5 mg via oral 2x/dia (uso com cautela)
ClCr < 15mL/min ou em	Não recomendado devido a experiência clínica limitada e

diálise	ausência de dados
---------	-------------------

**Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular** Nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com *clearance* de creatinina 15-29 mL/min, exceto conforme descrito em 8. Posologia e Modo de Usar – Uso em Adultos – Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular. Como não há experiência clínica em pacientes com *clearance* de creatinina < 15 mL/min, não é possível estabelecer uma dose recomendada. Como não há dados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para esses pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas).

<i>Clearance</i> de creatinina (ClCr)	Dose de apixabana para prevenção de AVC e embolia sistêmica na fibrilação atrial não valvular
ClCr ≥ 30 mL/min	5 mg vial oral 2x/dia; ou 2,5 mg via oral 2x/dia para pacientes com pelo menos 2 das características a seguir: idade ≥ 80 anos, peso corporal ≤ 60 kg ou creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL
ClCr 15-29 mL/min	5 mg via oral 2x/dia (uso com cautela); ou 2,5 mg via oral 2x/dia para pacientes com pelo menos 2 das características a seguir: idade ≥ 80 anos, peso corporal ≤ 60 kg ou creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL (uso com cautela)
ClCr < 15mL/min	Não é possível estabelecer uma dose recomendada devido à ausência de experiência clínica
em diálise	Não recomendado devido a ausência de experiência clínica e dados

#### Tratamento de tromboembolismo venoso

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou severa (*clearance* de creatinina 15-29 mL/min) (vide item 3. Características Farmacológicas). Devido à experiência clínica limitada em pacientes com *clearance* de creatinina < 15 mL/min e à ausência de dados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para estes pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas).

<i>Clearance</i> de creatinina (ClCr)	Dose de apixabana para tratamento de TVP e EP
ClCr ≥ 30 mL/min	10 mg via oral 2x/dia durante 7 dias, seguida de 5 mg vial oral 2x/dia
ClCr 15-29 mL/min	10 mg via oral 2x/dia durante 7 dias, seguida de 5 mg vial oral 2x/dia (uso com cautela)
ClCr < 15mL/min ou em diálise	Não recomendado devido a experiência clínica limitada e ausência de dados

<i>Clearance</i> de creatinina (ClCr)	Dose de apixabana para prevenção de TVP e EP recorrentes
ClCr ≥ 30 mL/min	2,5 mg vial oral 2x/dia após pelo menos 6 meses de tratamento para a TVP ou EP
ClCr 15-29 mL/min	2,5 mg vial oral 2x/dia após pelo menos 6 meses de tratamento para a TVP ou EP (uso com cautela)
ClCr < 15mL/min ou em diálise	Não recomendado devido a experiência clínica limitada e ausência de dados

#### Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

A apixabana pode ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child Pugh A ou B). Nenhum ajuste da dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

A apixabana não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 3.

Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

A apixabana é contraindicada a pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e ao risco de sangramento clinicamente relevante (vide item 4. Contraindicações).

Pacientes com enzimas hepáticas elevadas (ALT/AST > 2 x LSN) ou bilirrubinas totais  $\geq 1,5$  x LSN foram excluídos dos ensaios clínicos. Portanto, apixabana deve ser utilizada com cautela nesta população (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas). A função hepática deve ser avaliada antes do início da terapia com apixabana.

### **Peso Corporal**

Nenhum ajuste de dose é necessário, exceto conforme descrito em 8. Posologia e Modo de Usar – Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular (vide item 3. Características Farmacológicas).

### **Gênero**

Nenhum ajuste de dose é necessário (vide item 3. Características Farmacológicas).

### **Convertendo de ou para anticoagulantes parenterais**

Em geral, a mudança do tratamento de anticoagulantes parenterais para apixabana (e vice-versa) pode ser feita na próxima dose agendada.

### **Convertendo de ou para varfarina ou outros antagonistas de vitamina K (AVK)**

Ao trocar a medicação dos pacientes de varfarina ou outro tratamento de AVK para apixabana, a varfarina ou o outro AVK deve ser descontinuado e a administração de apixabana deve ser iniciada quando a relação normalizada internacional (RNI) estiver abaixo de 2,0. Ao trocar a medicação de apixabana para varfarina ou outro tratamento de AVK, continuar a administração de apixabana por 48 horas após a primeira dose de varfarina ou do outro tratamento de AVK.

### **Cirurgia e procedimentos invasivos**

A apixabana deve ser descontinuado pelo menos 48 horas antes de cirurgia eletiva ou procedimentos invasivos com risco moderado ou alto de sangramento clinicamente significativo. A apixabana deve ser descontinuado pelo menos 24 horas antes de uma cirurgia eletiva ou procedimentos invasivos com um risco baixo de sangramento ou, em caso de sangramento caracterizar área não crítica e de fácil controle. Se a cirurgia ou procedimento invasivo não pode ser adiado, os devidos cuidados devem ser tomados em relação ao risco aumentado de sangramento. Esse risco de sangramento deve ser considerado em relação à urgência da intervenção. Em pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular, a anticoagulação ponte durante as 24 a 48 horas após a interrupção de apixabana e antes da intervenção geralmente não é necessária. A apixabana deve ser reiniciado após os procedimentos cirúrgicos ou outros procedimentos assim que a hemostasia adequada for estabelecida.

Apixabana pode ser iniciado ou continuado em pacientes com fibrilação atrial não valvular que possam necessitar de cardioversão.

Para pacientes não tratados previamente com anticoagulantes, pelo menos 5 doses de apixabana 5 mg duas vezes por dia [2,5 mg duas vezes por dia em pacientes que se qualificam para uma redução da dose (vide item anterior Idade, peso corporal, creatina sérica)] devem ser administradas antes da cardioversão para assegurar anticoagulação (vide item 2. Resultados de eficácia – Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular).

Se a cardioversão for necessária antes de serem administradas as 5 doses de apixabana, pode ser administrada uma dose de ataque de 10 mg, seguida de 5 mg duas vezes por dia. O regime de dose deve ser reduzido para uma dose de ataque de 5 mg, seguida de 2,5 mg duas vezes por dia se o paciente cumprir os critérios de redução da dose (vide item anterior Idade, peso corporal, creatina sérica). A administração da dose de ataque deve ser administrada pelo menos 2 horas antes da cardioversão (vide item 2. Resultados de eficácia – Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular).

Deve-se procurar confirmação antes da cardioversão de que o paciente tomou apixabana conforme prescrito. As decisões sobre o início e a duração do tratamento devem levar em consideração as diretrizes estabelecidas para o tratamento anticoagulante em pacientes submetidos a cardioversão.

### **Descontinuação temporária de apixabana**

Descontinuar anticoagulantes, incluindo apixabana, devido a sangramentos ativos, cirurgias eletivas ou procedimentos invasivos, coloca os pacientes em risco aumentado de trombose.

Evite lapsos na terapia, e se a anticoagulação com apixabana precisar ser descontinuada por qualquer motivo, reinicie a terapia o mais breve possível.

### **Dose Esquecida**

Caso o paciente se esqueça de administrar apixabana no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar e depois continuar com o esquema de doses duas vezes ao dia.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Experiência clínica**

#### **Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho**

A segurança de apixabana foi avaliada em um estudo fase II e três estudos fase III, incluindo 5.924 pacientes expostos a 2,5 mg de apixabana duas vezes por dia, submetidos a grandes cirurgias ortopédicas de membros inferiores (artroplastia eletiva de quadril ou de joelho), tratados por até 38 dias.

No total, 11% dos pacientes tratados com 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia apresentaram reações adversas.

Assim como com outros anticoagulantes, pode ocorrer sangramento durante o tratamento com apixabana na presença de fatores de risco associados, tais como lesões orgânicas susceptíveis a sangrar. Reações adversas comuns foram anemia, hemorragia, contusão e náusea. A incidência global de reações adversas como sangramento, anemia e anormalidades das transaminases (por exemplo, os níveis de alanina aminotransferase) foram numericamente menores em pacientes tratados com apixabana quando comparado com pacientes recebendo enoxaparina na fase II e III dos estudos envolvendo pacientes que foram submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho. As reações adversas devem ser interpretadas dentro do contexto cirúrgico.

Como acontece com qualquer anticoagulante, o uso de apixabana pode estar associado com um risco aumentado de sangramento oculto ou aparente de qualquer tecido ou órgão, que pode resultar em anemia pós-hemorrágica.

Os sinais, sintomas e gravidade variam de acordo com a localização e o grau ou extensão do sangramento (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

As reações adversas em um estudo fase II e em três estudos fase III estão listadas na Tabela 19 baseados na classificação por sistema orgânico (MedDRA) e por frequência.

**Tabela 19:** Reações adversas em pacientes no pós-cirúrgico ortopédico

<b>Comum</b> (≥ 1/100 a < 1/10)	<b>Incomum</b> (≥ 1/1.000 a < 1/100)	<b>Rara</b> (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
<b>Distúrbios do sangue e sistema linfático</b>		
Anemia (incluindo anemia pós-operatória e hemorrágica e os respectivos parâmetros laboratoriais)	Trombocitopenia (incluindo diminuição da contagem de plaquetas)	
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>		
		Hipersensibilidade
<b>Distúrbios oculares</b>		
		hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival)

<b>Distúrbios vasculares</b>		
Hemorragia (incluindo hematoma e hemorragia vaginal e uretral)	Hipotensão (incluindo hipotensão durante o procedimento cirúrgico)	
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos</b>		
	Epistaxe	Hemoptise
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>		
Náusea	Hemorragia gastrintestinal (incluindo hematêmese e melena), hematoquezia	ia retal, sangramento gengival
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>		
	mentos das transaminases (incluindo a alanina aminotransferase aumentada e	
	alanina aminotransferase anormal), aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama-glutamilttransferase, testes anormais da função hepática, aumento da fosfatase alcalina	
	sanguínea, aumento da bilirrubina sanguínea	
<b>Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>		
		Hemorragia muscular
<b>Distúrbios renais e urinários</b>		
	Hematúria (incluindo parâmetros laboratoriais respectivos)	
<b>Lesões, intoxicações e complicações relacionadas ao procedimento</b>		
Equimose	Hemorragia pós-procedimento (incluindo hematoma pós-procedimento, hemorragia da ferida, hematoma no local da punção no vaso e hemorragia no local do cateter), secreção na ferida, hemorragia no local da incisão (incluindo hematoma no local da incisão), hemorragia operatória.	

### **Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular**

A segurança de apixabana foi avaliada nos estudos ARISTOTLE e AVERROES, incluindo 11284 pacientes expostos a 5 mg de apixabana duas vezes ao dia e 602 pacientes expostos a 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia. As exposições a apixabana foram  $\geq 12$  meses para 9375 pacientes e  $\geq 24$  meses para 3369 pacientes nos dois estudos. No estudo ARISTOTLE, a duração média da exposição foi de 89,2 semanas com apixabana e 87,5 semanas com varfarina; o total de pacientes-anos para a exposição foi de 15534 com apixabana e 15184 com varfarina. No AVERROES, a duração média da exposição foi de aproximadamente 59 semanas em ambos os grupos de tratamento; o total de pacientes-anos para a exposição foi de 3193 com apixabana e 3150 com ácido acetilsalicílico (AAS).

A taxa geral de descontinuação devida a reações adversas foi de 1,8% para apixabana e 2,6% para varfarina no estudo ARISTOTLE e foi de 1,5% para apixabana e 1,3% para AAS no estudo AVERROES. A incidência total de reações adversas relacionadas a sangramento foi numericamente menor em pacientes com apixabana comparado com varfarina no estudo ARISTOTLE (24,3% vs. 31,0%) e foi semelhante em pacientes com apixabana comparado com AAS no estudo AVERROES (9,6% vs. 8,5%).

As reações adversas nos estudos ARISTOTLE e AVERROES estão listados na Tabela 20 por

classificação por sistema orgânico (MedDRA) e por frequência. As indicações de frequência na Tabela 20 são baseadas primariamente nas frequências observadas no estudo ARISTOTLE. As reações adversas observadas no estudo AVERROES foram consistentes com aquelas observadas no estudo ARISTOTLE.

**Tabela 20:** Reações adversas emergentes do tratamento em pacientes com fibrilação atrial não valvular

<b>Comum</b> ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	<b>Incomum</b> ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	<b>Rara</b> ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>		
	Hipersensibilidade (incluindo hipersensibilidade medicamentosa, como <i>rash</i> cutâneo e reação anafilática, como edema alérgico)	
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		
	Hemorragia cerebral, outras morragias intracranianas ou intraespinhais (incluindo	
	hematoma subdural, hemorragia subaracnóide e hematoma espinhal)	
<b>Distúrbios oculares</b>		
	hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival)	
<b>Distúrbios vasculares</b>		
	Outras hemorragias, hematoma	Hemorragia intra-abdominal
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos</b>		
Epistaxe	Hemoptise	Hemorragia do trato respiratório (incluindo hemorragia alveolar pulmonar, hemorragia laríngea e hemorragia faríngea)
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>		
Hemorragia gastrintestinal (incluindo hematemese e melena), hemorragia retal, sangramento gengival	Hemorragia hemorroidária, hematoquezia, hemorragia bucal	Hemorragia retroperitoneal
<b>Distúrbios renais e urinários</b>		
Hematúria		
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas</b>		
	hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	
<b>Distúrbios gerais e condições no local de aplicação</b>		
	mento no local de aplicação	
<b>Investigações</b>		
	Sangue oculto positivo	
<b>Lesões, intoxicações e complicações relacionadas ao procedimento</b>		
Contusão	Hemorragia traumática, hemorragia pós-procedimento, hemorragia do local de incisão	

### Tratamento de tromboembolismo venoso

A segurança da apixabana foi avaliada nos estudos AMPLIFY e AMPLIFY-EXT, incluindo 2.676 pacientes expostos à 10 mg de apixabana duas vezes ao dia, 3.359 pacientes expostos à 5 mg de apixabana duas vezes ao dia e 840 pacientes expostos à 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia. A duração média da exposição à apixabana foi de 154 dias e à enoxaparina/varfarina foi

de 152 dias no estudo AMPLIFY. A duração média da exposição à apixabana foi de aproximadamente 330 dias e ao placebo foi de 312 dias no estudo AMPLIFY-EXT.

No estudo AMPLIFY, as reações adversas relacionadas ao sangramento ocorreram em 417 (15,6%) dos pacientes tratados com apixabana comparado com 661 (24,6%) dos pacientes tratados com enoxaparina/varfarina. A taxa de descontinuação devido aos eventos de sangramento foi de 0,7% nos pacientes tratados com apixabana comparada com 1,7% nos pacientes tratados com enoxaparina/varfarina no estudo AMPLIFY.

No estudo AMPLIFY-EXT, as reações adversas relacionadas com sangramento ocorreram em 219 (13,3%) dos pacientes tratados com apixabana comparado com 72 (8,7%) dos pacientes tratados com placebo. A taxa de descontinuação devido aos eventos de sangramento foi de aproximadamente 1% nos pacientes tratados com apixabana comparado com 0,4% naqueles pacientes no grupo placebo no estudo AMPLIFY-EXT.

As reações adversas comuns ( $\geq 1\%$ ) foram sangramento na gengiva, epistaxe, contusão, hematúria, hematoma e menorragia.

As reações adversas nos estudos AMPLIFY e AMPLIFY-EXT estão listadas na Tabela 21 por classificação de sistema orgânico (MedDRA) e por frequência.

**Tabela 21:** Reações adversas emergentes do tratamento em pacientes em tratamento de tromboembolismo venoso.

<b>Comum</b> ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	<b>Incomum</b> ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	<b>Rara</b> ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
<b>Distúrbios do sangue e sistema linfático</b>		
		Anemia hemorrágica, diátese hemorrágica, hematoma espontâneo
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		
		Hemorragia cerebral, acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico
<b>Distúrbios oculares</b>		
	Hemorragia conjuntiva	Hemorragia ocular, hemorragia retinal, hemorragia escleral, hemorragia vítrea
<b>Distúrbios auditivos e de labirinto</b>		
		Hemorragia auditiva
<b>Distúrbios cardíacos</b>		
		Hemorragia pericárdica
<b>Distúrbios vasculares</b>		
Hematoma		Hemorragia, hematoma intra-abdominal, choque hemorrágico
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos</b>		
Epistaxe	Hemoptise	rragia no alvéolo pulmonar
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>		
Sangramento gengival	Hemorragia retal, hematoquezia, hemorroidal, hemorragia gastrointestinal, hematêmese	Melena, hemorragia anal, hemorragia da úlcera gástrica, hemorragia bucal, hemorragia da parede abdominal, síndrome de Mallory-Weiss, hemorragia gástrica, hemorragia da úlcera péptica, hemorragia do intestino delgado
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>		
	hemorragia cutânea, prurido	Petéquia, púrpura, tendência aumentada ao sangramento, vesícula hemorrágica, hemorragia da úlcera cutânea
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>		
		Hemorragia muscular

<b>Distúrbios renais e urinários</b>		
Hematúria		Hemorragia do trato urinário
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas</b>		
Menorragia	hemorragia vaginal, metrorragia	Menometrorragia, hemorragia uterina, hemorragia genital, hematoma na mama, hematospermia, hemorragia pós-menopausa
<b>Distúrbios gerais e condições no local de aplicação</b>		
	Hematoma no local da injeção, hematoma no local da venopunção	Hemorragia no local da injeção, hematoma no local da infusão
<b>Investigações</b>		
	Sangue presente na urina, positivo para sangue oculto	Sangue oculto, positivo para eritrócitos na urina
<b>Lesões, intoxicações e complicações relacionadas ao procedimento</b>		
Contusão	Hemorragia da lesão, hemorragia pós-procedimento, hematoma traumático	Hematoma periorbital, pseudoaneurisma vascular, hematoma subcutâneo, hematoma durante procedimento, hematoma pós-procedimento, hematuria pós-procedimento, hematoma extradural, hematoma renal, hemorragia subdural

**Atenção: Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Não há antídoto para apixabana. A superdose com apixabana pode resultar em um maior risco de sangramento.

Em estudos clínicos controlados, a administração de apixabana por via oral a indivíduos saudáveis, em doses até 50 mg por dia durante 3 a 7 dias (25 mg duas vezes ao dia durante 7 dias ou 50 mg uma vez por dia durante 3 dias) não teve reações adversas clinicamente relevantes.

Administração de carvão ativado 2 e 6 horas após a ingestão de uma dose de 20 mg de apixabana reduziu a AUC média de apixabana em 50% e 27%, respectivamente, e não teve impacto no C<sub>max</sub>. A meia-vida média da apixabana diminuiu de 13,4 horas quando foi administrada apenas apixabana para 5,3 horas e 4,9 horas, respectivamente, quando carvão ativado foi administrado 2 e 6 horas após a apixabana. Portanto, a administração de carvão ativado pode ser útil no gerenciamento de superdose com a apixabana ou ingestão acidental.

É improvável que a hemodiálise seja um meio eficaz para gerenciar a superdosagem de apixabana (vide item 3. Características Farmacológicas)

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7042.0006

### Produzido por:

Zydus Lifesciences Limited

Sarkhej-Bavla N.H. N° 8 A – Moraiya,

Tal-Sanand Dist. Ahmedabad, 382 210 – Índia

**Importado e Registrado por:**

**MCG INDUSTRIA FARMACÊUTICA E IMPORTAÇÃO LTDA.**

Av. Engenheiro Juarez de Siqueira Britto Wanderley, nº 240 Eldorado - São José dos Campos/SP. CEP 12238-565.

CNPJ 18.755.529/0001-80

Serviço de atendimento ao cliente

0800 600 0043

[www.mcglab.com.br](http://www.mcglab.com.br)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/12/2025.**



**Histórico de alteração da bula**

<b>Dados da Submissão Eletrônica</b>			<b>Dados da Petição/Notificação que Altera Bula</b>			<b>Dados das Alterações de Bulas</b>		
<b>Data do Expediente</b>	<b>No. Expediente</b>	<b>Assunto</b>	<b>Data do Expediente</b>	<b>No. Expediente</b>	<b>Assunto</b>	<b>Itens de Bula</b>	<b>Versões (VP/VPS)</b>	<b>Apresentações relacionadas</b>
22/01/2026		10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12				Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 20 2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 5 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 20 5 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60