

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eliquis 5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de apixabano.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 5 mg contém 102,9 mg de lactose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos ovais (9,73 mm x 5,16 mm), cor de rosa com a gravação 894 de um dos lados e 5 no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular com um ou mais fatores de risco tais como acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévios; idade ≥ 75 anos; hipertensão; diabetes mellitus; insuficiência cardíaca sintomática (Classe NYHA \geq II).

Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), e prevenção de TVP recorrente e EP em adultos (para doentes com EP hemodinamicamente instáveis ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular

A dose recomendada de apixabano é de 5 mg tomada por via oral, duas vezes por dia.

Redução da dose

A dose recomendada de apixabano é de 2,5 mg tomada por via oral, duas vezes por dia em doentes com fibrilhação auricular não valvular e com, pelo menos, duas das seguintes características: idade ≥ 80 anos, peso corporal ≤ 60 kg, ou creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/l).

A terapia deverá ser continuada a longo prazo.

Tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt)

A dose recomendada de apixabano para o tratamento de TVP aguda e tratamento da EP é 10 mg via oral duas vezes por dia durante os primeiros 7 dias, seguido de 5 mg via oral duas vezes por dia. Segundo as normas de orientação clínica, a terapêutica de curta duração (pelo menos

3 meses) deve basear-se em fatores de risco transitórios (por exemplo, cirurgia recente, trauma, imobilização).

A dose recomendada de apixabano para a prevenção de TVP recorrente e EP é 2,5 mg via oral duas vezes por dia. Quando a prevenção de TVP recorrente e EP está indicada, deve ser iniciada a dose de 2,5 mg duas vezes por dia, após completar 6 meses de tratamento com apixabano 5 mg duas vezes por dia ou com outro anticoagulante, conforme abaixo indicado na tabela 1 (ver também secção 5.1).

Tabela 1: Recomendação de dose (TEVt)

	Esquema posológico	Dose diária máxima
Tratamento de TVP ou EP	10 mg duas vezes por dia durante os primeiros 7 dias	20 mg
	seguido de 5 mg duas vezes por dia	10 mg
Prevenção de TVP recorrente e/ou EP após completar 6 meses de tratamento de TVP ou EP	2,5 mg duas vezes por dia	5 mg

A duração da terapêutica completa deve ser individualizada após avaliação cuidadosa do benefício do tratamento em relação ao risco de hemorragia (ver secção 4.4).

Dose esquecida

Se for esquecida uma dose, o doente deverá tomar Eliquis imediatamente e depois continuar a tomar duas vezes por dia, como anteriormente.

Alteração do tratamento

A alteração do tratamento de anticoagulantes por via parentérica para Eliquis (e vice versa) pode ser efetuada na dose seguinte programada (ver secção 4.5). Estes fármacos não devem ser administrados em simultâneo.

Alteração de terapia com antagonistas da vitamina K para Eliquis

Quando se alterar a terapia a doentes de antagonistas da vitamina K para Eliquis, a varfarina ou outro antagonista da vitamina K devem ser interrompidos e deve ser iniciado Eliquis quando o *international normalized ratio* (INR) for < 2.

Alteração de terapia com Eliquis para terapia com antagonistas da vitamina K

Quando se alterar a terapia a doentes de Eliquis para antagonistas da vitamina K, a administração de Eliquis deve ser continuada durante pelo menos 2 dias após o início da terapia com antagonistas da vitamina K. Após 2 dias de coadministração de terapia de Eliquis com antagonistas da vitamina K, deve ser obtido um INR antes da dose seguinte programada de Eliquis. A coadministração da terapia de Eliquis e antagonistas da vitamina K deve ser continuada até o INR ser ≥ 2 .

Idosos

Tratamento de TEV – Não é necessário efetuar ajuste posológico (ver secções 4.4 e 5.2).

FANV – Não é necessário efetuar ajuste da dose, a não ser que existam os critérios para redução da dose (ver *Redução da dose* no início da secção 4.2).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, são aplicáveis as seguintes recomendações:

- para o tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP e EP (TEVt) recorrentes (ver secção 5.2).
- uma redução de dose é necessária e é descrita acima para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular e creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/l) associada com idade ≥ 80 anos ou peso corporal ≤ 60 kg. Não é necessário ajuste de dose na ausência de outros critérios para redução de dose (idade, peso corporal) (ver secção 5.2).

Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-29 ml/min) são aplicáveis as seguintes recomendações (ver secções 4.4 e 5.2):

- apixabano deve ser utilizado com precaução para o tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt);
- para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular, deve ser administrada aos doentes uma dose mais baixa de apixabano de 2,5 mg duas vezes por dia.

Em doentes com depuração de creatinina < 15 ml/min, ou em doentes a realizar diálise, não existe experiência clínica, logo apixabano não é recomendado (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Eliquis é contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e a um risco de hemorragia clinicamente relevante (ver secção 4.3).

Não é recomendado em doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Deve ser utilizado com precaução em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (Child Pugh A ou B). Em doentes com afeção hepática ligeira a moderada não é necessário efetuar ajuste da dose (ver secções 4.4. e 5.2).

Os doentes com os valores das enzimas do fígado aumentados (alanina aminotransferase (ALT)/ aspartato aminotransferase (AST) >2 x LSN ou bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN) foram excluídos dos estudos clínicos. Consequentemente, Eliquis deve ser utilizado com precaução nesta população (ver secções 4.4 e 5.2). Antes de iniciar Eliquis devem ser efetuados testes à função hepática.

Peso corporal

Tratamento de TEV – Não é necessário ajuste posológico (ver secções 4.4 e 5.2).

Fibrilhação auricular não valvular – Não é necessário efetuar ajuste da dose, a não ser que existam os critérios para redução da dose (ver *Redução da dose* no início da secção 4.2).

Sexo

Não é necessário efetuar ajuste da dose (ver secção 5.2).

Doentes submetidos a ablação por catéter (FANV)

Os doentes podem continuar a utilizar apixabano durante a ablação por cateter (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Doentes submetidos a cardioversão

A administração de apixabano pode ser iniciada ou continuada em doentes com fibrilhação auricular não valvular que possam necessitar de cardioversão.

Aos doentes não previamente tratados com anticoagulantes, deve ser considerada a exclusão do trombo auricular esquerdo utilizando uma abordagem guiada por imagem (por exemplo, ecocardiograma transesofágico (ETE) ou tomografia computadorizada (TC)) antes da cardioversão, de acordo com as diretrizes médicas estabelecidas.

Para doentes que iniciem o tratamento com apixabano, devem ser administrados 5 mg duas vezes por dia durante, pelo menos, 2,5 dias (5 doses únicas) antes da cardioversão para assegurar uma anticoagulação adequada (ver secção 5.1). O regime posológico deve ser reduzido para 2,5 mg de apixabano administrado duas vezes por dia durante, pelo menos, 2,5 dias (5 doses únicas), se o doente cumprir os critérios para redução da dose (ver as secções *Redução da Dose e Compromisso Renal*).

Se for necessária a cardioversão antes de serem administradas 5 doses de apixabano, deve ser administrada uma dose de carga de 10 mg, seguida de 5 mg duas vezes por dia. O regime posológico deve ser reduzido para uma dose de carga de 5 mg, seguida de 2,5 mg duas vezes por dia, se o doente cumprir os critérios de redução da dose (ver as secções *Redução da Dose e Compromisso Renal* acima). A dose de carga deve ser administrada pelo menos 2 horas antes da cardioversão (ver secção 5.1).

Para todos os doentes submetidos a cardioversão, é necessário confirmar que o doente tomou apixabano conforme prescrito, antes da cardioversão, . Para as decisões sobre o início e a duração do tratamento deve ter-se em consideração as orientações estabelecidas para o tratamento anticoagulante em doentes submetidos a cardioversão.

Doentes com FANV e síndrome coronário agudo (SCA) e/ou intervenção coronária percutânea (ICP)

Quando utilizado em combinação com agentes antiplaquetários em doentes com SCA e/ou ICP submetida após a hemostase ter sido alcançada, a experiência de tratamento com apixabano na dose recomendada para doentes com FANV é limitada (ver secções 4.4, 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Eliquis em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis sobre a prevenção da ocorrência de tromboembolismos encontram-se descritos na secção 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Via oral.

Eliquis deve ser deglutido com água, com ou sem alimentos.

Para doentes que sejam incapazes de deglutir o comprimido inteiro, os comprimidos de Eliquis podem ser esmagados e suspensos em água, em 5% de glucose em água, sumo de maçã ou puré de maçã e administrados imediatamente por via oral (ver secção 5.2). Alternativamente, os comprimidos de Eliquis podem ser esmagados e suspensos em 60 ml de água ou em 5% de glucose em água, e imediatamente distribuídos através de um tubo nasogástrico (ver secção 5.2). Os comprimidos esmagados de Eliquis são estáveis em água, em 5% de glucose em água, em sumo de maçã, e em puré de maçã até 4 horas.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hemorragia ativa clinicamente significativa.
- Doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante (ver secção 5.2).
- Lesão ou condição se considerada um fator de risco para hemorragia *major*. Tal pode incluir ulceração gastrointestinal atual ou recente, presença de neoplasias malignas com risco elevado de hemorragia, lesão cerebral ou espinal recente, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, hemorragia intracraniana recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou alterações vasculares intraspinais ou intracerebrais *major*.
- Tratamento concomitante com qualquer outro agente anticoagulante, por exemplo heparina não fracionada, heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orais (varfarina, rivaroxabano, dabigatrano, etc.), exceto em caso de circunstâncias específicas de alteração da terapia anticoagulante (ver secção 4.2), quando a heparina não fracionada for administrada em doses necessárias para manter um catéter central venoso ou arterial aberto ou quando a heparina não fracionada for administrada durante a ablação por cateter da fibrilhação auricular (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco hemorrágico

Assim como com outros anticoagulantes, os doentes a tomar apixabano devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais de hemorragia. É recomendado que seja utilizado com precaução em situações com risco hemorrágico aumentado. A administração de apixabano deverá ser interrompida se ocorrer hemorragia grave (ver secções 4.8 e 4.9).

Apesar do tratamento com apixabano não requerer monitorização da exposição em rotina, um ensaio anti-fator Xa quantitativo calibrado pode ser útil em situações excepcionais em que o conhecimento da exposição a apixabano pode ser útil na informação para decisões clínicas, por exemplo sobredosagem e cirurgia de emergência (ver secção 5.1).

Está disponível um agente para reverter a atividade antifator Xa do apixabano.

Interação com outros medicamentos que afetam a hemostase

Devido ao maior risco de hemorragia, o tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes é contraindicado (ver secção 4.3).

A utilização concomitante de apixabano com agentes antiplaquetários aumenta o risco de hemorragia (ver secção 4.5).

Deve ter-se precaução se os doentes estão a ser tratados concomitantemente com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina-norepinefrina (IRSN) ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), incluindo ácido acetilsalicílico.

Após cirurgia, outros inibidores da agregação plaquetária não são recomendados concomitantemente com apixabano (ver secção 4.5).

Nos doentes com fibrilhação auricular e condições que requeiram terapia antiplaquetária em monoterapia ou terapia dupla, deve ser feita uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios em relação aos potenciais riscos antes de associar esta terapia com Eliquis.

Num estudo clínico em doentes com fibrilhação auricular, a utilização concomitante de ácido acetilsalicílico aumentou o risco de hemorragia *major* do apixabano, de 1,8% por ano para 3,4% por ano e aumentou o risco de hemorragia da varfarina de 2,7% por ano para 4,6% por ano. Neste estudo clínico, houve utilização limitada (2,1%) de terapia antiplaquetária dupla (ver secção 5.1).

Um estudo clínico incluiu doentes com fibrilhação auricular com SCA e/ou submetidos a ICP e um período de tratamento planeado com um inibidor de P2Y12, com ou sem ácido acetilsalicílico, e um anticoagulante oral (quer apixabano ou vitamina K) por 6 meses. O uso concomitante de ácido acetilsalicílico aumentou o risco de hemorragia *major* pelos critérios da ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) ou hemorragia CRNM (cl clinicamente relevante *não-major*) em indivíduos tratados com apixabano de 16,4% por ano para 33,1% por ano (ver secção 5.1).

Num estudo clínico em doentes de risco elevado após síndrome coronário agudo sem fibrilhação auricular, caracterizado por comorbilidades múltiplas cardíacas e não cardíacas, que receberam ácido acetilsalicílico ou a associação de ácido acetilsalicílico e clopidogrel, foi notificado um aumento significativo no risco de hemorragia *major* definida pelos critérios da ISTH para o apixabano (5,13% por ano) em comparação com o placebo (2,04% por ano).

Utilização de agentes trombolíticos para o tratamento do acidente vascular cerebral isquémico agudo

A experiência com a utilização de agentes trombolíticos para o tratamento do acidente vascular cerebral isquémico agudo em doentes em que foi administrado apixabano é muito limitada (ver secção 4.5).

Doentes com próteses valvulares cardíacas

A segurança e eficácia do apixabano não foram estudadas em doentes com próteses valvulares cardíacas, com ou sem fibrilhação auricular. Assim, o uso de apixabano não é recomendado neste âmbito.

Doentes com síndrome antifosfolipídica

Os anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD) incluindo o apixabano não são recomendados em doentes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolipídica. O tratamento com ACOaD pode estar associado a um aumento das taxas de acontecimentos trombóticos recorrentes em comparação com a terapêutica com antagonistas da vitamina K em especial para os doentes triplo-positivos (para a presença dos anticorpos anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2-glicoproteína I).

Cirurgia e procedimentos invasivos

Apixabano deve ser interrompido pelo menos 48 horas antes da cirurgia eletiva ou dos procedimentos invasivos com risco de hemorragia moderado ou elevado. Estão incluídas intervenções para as quais não se pode excluir a probabilidade de hemorragia clinicamente relevante ou com risco de hemorragia não aceitável.

Apixabano deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da cirurgia eletiva ou dos procedimentos invasivos com baixo risco de hemorragia. Estão incluídas intervenções para as

quais qualquer hemorragia que ocorra se espera que seja mínima, não crítica na sua localização ou facilmente controlada.

Se a cirurgia e os procedimentos invasivos não puderem ser atrasados, deve-se ter precaução, tendo em consideração um risco aumentado de hemorragia. Este risco de hemorragia deve ser balanceado em relação à urgência da intervenção.

Apixabano deve ser reiniciado logo que possível após o procedimento invasivo ou intervenção cirúrgica desde que a situação clínica permita e tenha sido estabelecida hemostase adequada (para cardioversão ver secção 4.2).

Para os doentes submetidos a ablação por cateter da fibrilhação auricular, o tratamento com apixabano não necessita de ser interrompido (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).

Interrupção temporária

A interrupção de anticoagulantes, incluindo apixabano, para hemorragia ativa, cirurgia eletiva, ou procedimentos invasivos coloca os doentes em risco aumentado de trombose. Devem ser evitadas omissões na terapia e se a anticoagulação com apixabano tiver de ser temporariamente interrompida por qualquer razão, a terapia deve ser reiniciada logo que possível.

Doentes com EP hemodinamicamente instáveis ou doentes que necessitem de trombólise ou embolectomia pulmonar

Apixabano não é recomendado como alternativa à heparina não fracionada em doentes com embolia pulmonar que estejam hemodinamicamente instáveis ou possam ser sujeitos a trombólise ou embolectomia pulmonar uma vez que a segurança e eficácia do apixabano nestas situações clínicas não foram estabelecidas.

Doentes com cancro ativo

Doentes com doença oncológica ativa podem apresentar alto risco de tromboembolismo venoso e eventos hemorrágicos. Quando o apixabano é considerado para o tratamento de TVP ou de EP em doentes oncológicos, deve ser feita uma avaliação cuidadosa dos benefícios *versus* os riscos (ver também secção 4.3).

Compromisso renal

Dados clínicos limitados indicam que as concentrações plasmáticas de apixabano se encontram aumentadas em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina 15-29 ml/min) que pode levar a um risco aumentado de hemorragia. Para o tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt), o apixabano deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina 15-29 ml/min) (ver secções 4.2 e 5.2).

Para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular, doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina 15-29 ml/min), e doentes com creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/l) associado com idade ≥ 80 anos ou peso corporal ≤ 60 kg devem receber a dose mais baixa de apixabano, 2,5 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.2);

Em doentes com depuração da creatinina < 15 ml/min, ou em doentes a realizar diálise, não existe experiência clínica, logo apixabano não é recomendado (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes idosos

A idade avançada pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 5.2). Também, a coadministração de apixabano com ácido acetilsalicílico em doentes idosos deve ser efetuada com precaução devido ao maior risco potencial de hemorragia.

Peso corporal

Baixo peso corporal (< 60 kg) pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Apixabano está contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e a um risco de hemorragia clinicamente relevante (ver secção 4.3).

Não está recomendado em doentes com afeção hepática grave (ver secção 5.2).

Deve ser utilizado com precaução em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada (Child Pugh A ou B) (ver secções 4.2 e 5.2).

Os doentes com os valores das enzimas do fígado ALT/AST >2 x LSN ou bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN foram excluídos dos estudos clínicos. Consequentemente, apixabano deve ser utilizado com precaução nesta população (ver secção 5.2). Antes de iniciar apixabano devem ser efetuados testes à função hepática.

Interação com inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e da glicoproteína-P (P-gp)

Não é recomendada a utilização de apixabano nos doentes a receber tratamento sistémico concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 e da P-gp, tais como os antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) e inibidores das proteases do VIH (por exemplo, ritonavir). Estes medicamentos, na presença de fatores adicionais que aumentam a exposição ao apixabano (por exemplo, compromisso renal grave), podem aumentar a exposição ao apixabano em 2-vezes ou mais (ver secção 4.5).

Interação com indutores da CYP3A4 e da P-gp

A utilização concomitante de apixabano com indutores potentes da CYP3A4 e da P-gp (por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão) pode levar a uma redução de aproximadamente 50% na exposição a apixabano. Num estudo clínico em doentes com fibrilhação auricular foram observados diminuição da eficácia e um maior risco de hemorragia na coadministração de apixabano com indutores potentes da CYP3A4 e da P-gp em comparação com o apixabano em monoterapia.

Em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com indutores potentes de CYP3A4 e P-gp aplicam-se as seguintes recomendações (ver secção 4.5):

- para prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular e para prevenção de TVP recorrente e EP, apixabano deve ser utilizado com precaução;
- para o tratamento de TVP e tratamento de EP, apixabano não deve ser utilizado uma vez que a eficácia pode estar comprometida.

Parâmetros laboratoriais

Como esperado, os testes de coagulação [por exemplo, tempo de protrombina (TP), INR e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)] são afetados pelo mecanismo de ação do apixabano. As alterações observadas nestes testes de coagulação, na dose terapêutica esperada, são pequenas e sujeitas a um grau elevado de variabilidade (ver secção 5.1).

Informação sobre excipientes

Eliquis contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores da CYP3A4 e da P-gp

A coadministração de apixabano com cetoconazol (400 mg uma vez por dia), um inibidor potente da CYP3A4 e da P-gp, provocou um aumento de 2 vezes na AUC média do apixabano e um aumento de 1,6 vezes na C_{max} média do apixabano.

A utilização de apixabano não é recomendada em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 e da P-gp, tais como antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) e inibidores da protease do VIH (por exemplo, ritonavir) (ver secção 4.4).

É esperado que as substâncias ativas que não são consideradas inibidores potentes da CYP3A4 e da P-gp, (por exemplo, amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina, verapamilo) aumentem as concentrações plasmáticas de apixabano em menor extensão. Não é necessário efetuar ajustes da dose de apixabano quando coadministrado com agentes que não são inibidores potentes da CYP3A4 e da P-gp. Por exemplo, diltiazem (360 mg uma vez por dia), considerado um inibidor moderado da CYP3A4 e um inibidor fraco da P-gp, levou a um aumento de 1,4 vezes na AUC média de apixabano e a um aumento de 1,3 vezes na C_{max} . O naproxeno (500 mg, dose única), um inibidor da P-gp mas não um inibidor da CYP3A4, levou a um aumento de 1,5 vezes e de 1,6 vezes na AUC e C_{max} médias do apixabano, respetivamente. A claritromicina, (500 mg, duas vezes por dia), um inibidor da P-gp e um inibidor potente da CYP3A4, levou a um aumento de 1,6 vezes e a um aumento de 1,3 vezes na AUC média e na C_{max} de apixabano, respetivamente.

Indutores da CYP3A4 e da P-gp

A coadministração do apixabano com rifampicina, um indutor potente da CYP3A4 e da P-gp, levou a uma diminuição de aproximadamente 54 % e 42 % na AUC e C_{max} médias de

apixabano, respetivamente A utilização concomitante de apixabano com outros indutores potentes da CYP3A4 e da P-gp (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão) podem também conduzir a uma redução das concentrações plasmáticas de apixabano. Não é necessário efetuar ajuste da dose do apixabano durante a terapêutica concomitante com estes fármacos, no entanto, em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com indutores potentes de CYP3A4 e P-gp apixabano deve ser utilizado com precaução para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular e para prevenção de TVP recorrente e EP. O apixabano não é recomendado para o tratamento de TVP e de EP em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com indutores potentes de CYP3A4 e P-gp, uma vez que a eficácia pode estar comprometida (ver secção 4.4).

Anticoagulantes, inibidores da agregação de plaquetas, ISRS/IRSN e AINEs

Devido ao aumento do risco de hemorragia, o tratamento concomitante com qualquer outro anticoagulante é contra-indicado, exceto em caso de circunstâncias específicas de alteração da terapia anticoagulante quando a heparina não fracionada for administrada em doses necessárias para manter um catéter central venoso ou arterial aberto ou quando a heparina não fracionada for administrada durante a ablação por cateter da fibrilhação auricular (ver secção 4.3).

Após administração combinada de enoxaparina (40 mg dose única) com apixabano (5 mg dose única), foi observado um efeito aditivo na atividade do antifator Xa.

Não foram visíveis interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas quando o apixabano foi coadministrado com 325 mg de ácido acetilsalicílico, uma vez por dia.

A coadministração de apixabano com clopidogrel (75 mg uma vez por dia) ou com a associação de 75 mg de clopidogrel e 162 mg de ácido acetilsalicílico, uma vez por dia, ou com prasugrel (60 mg seguido de 10 mg uma vez por dia) em estudos de fase 1, não demonstrou um aumento relevante no tempo de hemorragia padrão, nem inibição adicional na agregação plaquetária, em comparação com a administração de antiplaquetários sem apixabano. Os aumentos nos testes de coagulação (TP, INR e TTPA) foram consistentes com os efeitos de apixabano em monoterapia.

Naproxeno (500 mg, dose única), um inibidor da P-gp mas não um inibidor da CYP3A4, levou a um aumento de 1,5 vezes e de 1,6 vezes na AUC e C_{max} médias de apixabano, respetivamente. Foram observados aumentos correspondentes nos testes de coagulação para apixabano. Não foram observadas alterações no efeito de naproxeno na agregação plaquetária induzida por ácido araquidónico e não foi observado um prolongamento, clinicamente relevante, do tempo de hemorragia após a administração concomitante de apixabano e naproxeno.

Apesar destes dados, quando os antiplaquetários são coadministrados com apixabano pode haver indivíduos com uma resposta farmacodinâmica mais acentuada. Apixabano deve ser utilizado com precaução quando coadministrado com ISRS/IRSN, AINE, ácido acetilsalicílico e/ou inibidores P2Y₁₂ porque estes medicamentos aumentam, normalmente o risco de hemorragia (ver secção 4.4).

A experiência de coadministração com outros inibidores de agregação plaquetária (como antagonistas dos receptores GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextrano ou sulfpirazona) ou agentes trombolíticos é limitada. Como estes agentes aumentam o risco de hemorragia, a coadministração destes medicamentos com apixabano não é recomendada (ver a secção 4.4).

Outras terapêuticas concomitantes

Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas quando o apixabano foi coadministrado com atenolol ou famotidina. A coadministração de 10 mg de apixabano com

100 mg de atenolol, não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética do apixabano. Após a administração dos dois medicamentos em simultâneo, a AUC e C_{max} médias de apixabano foram 15% e 18% mais baixas do que quando administrado isoladamente. A administração de 10 mg de apixabano com 40 mg de famotidina não teve efeito na AUC nem na C_{max} do apixabano.

Efeito do apixabano noutros medicamentos

Estudos *in vitro* com apixabano não mostraram efeito inibitório na atividade da CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4 ($CI_{50} > 45 \mu M$) e mostraram um efeito inibitório fraco na atividade da CYP2C19 ($CI_{50} > 20 \mu M$) em concentrações que são significativamente maiores do que os picos das concentrações plasmáticas observadas nos doentes. O apixabano não induziu a CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 numa concentração até 20 μM . Consequentemente, não se espera que apixabano altere a depuração metabólica de medicamentos coadministrados que sejam metabolizados por estas enzimas. O apixabano não é um inibidor significativo da P-gp.

Em estudos efetuados em indivíduos saudáveis, como descrito abaixo, o apixabano não alterou de modo significativo a farmacocinética da digoxina, naproxeno ou atenolol.

Digoxina

A coadministração do apixabano (20 mg uma vez por dia) e digoxina (0,25 mg uma vez por dia), um substrato da P-gp, não afetou a AUC ou C_{max} da digoxina. Consequentemente, o apixabano não inibe o transporte do substrato mediado pela P-gp.

Naproxeno

A coadministração de doses únicas do apixabano (10 mg) e naproxeno (500 mg), um AINE utilizado frequentemente, não teve qualquer efeito na AUC ou C_{max} de naproxeno.

Atenolol

A coadministração de uma dose única do apixabano (10 mg) e atenolol (100 mg), um beta-bloqueador comum, não alterou a farmacocinética do atenolol.

Carvão ativado

A administração de carvão ativado reduz a exposição do apixabano (ver secção 4.9).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de apixabano em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de apixabano durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o apixabano ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados disponíveis em animais, mostraram excreção de apixabano no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para as crianças lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão se sobre a interrupção da amamentação ou se sobre a interrupção/abstenção da terapêutica com apixabano, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe.

Fertilidade

Estudos em animais tratados com apixabano, não mostraram efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Eliquis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de apixabano foi investigada em 4 estudos clínicos de fase III incluindo mais de 15.000 doentes: mais de 11.000 doentes em estudos sobre fibrilhação auricular não valvular e mais de 4.000 doentes em estudos de tratamento da TEV (TEVt), para uma média de exposição total de 1,7 anos e 221 dias, respetivamente (ver secção 5.1).

Hemorragia, contusão, epistaxe e hematoma foram reações adversas frequentes (ver tabela 2 para o perfil de reações adversas e frequências por indicação).

Nos estudos de fibrilhação auricular não valvular, a incidência geral de reações adversas relacionadas com hemorragias com apixabano foi de 24,3% no estudo apixabano *versus* varfarina e 9,6% no estudo apixabano *versus* ácido acetilsalicílico. No estudo apixabano *versus* varfarina, a incidência de hemorragia gastrointestinal *major* definida pelos critérios da ISTH (incluindo gastrointestinal superior, gastrointestinal baixa e hemorragia retal) com apixabano foi de 0,76%/ano. A incidência de hemorragia intraocular *major* definida pelos critérios da ISTH com apixabano foi de 0,18%/ano.

Nos estudos de tratamento de TEV, a incidência geral de reações adversas relacionadas com hemorragias com apixabano foi de 15,6% no estudo apixabano *versus* enoxaparina/varfarina e de 13,3% no estudo apixabano *versus* placebo (ver secção 5.1).

Lista tabelar de reações adversas

A tabela 2 mostra as reações adversas listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos e frequência de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis) fibrilhação auricular não valvular e tratamento de TEV, respetivamente.

Tabela 2: Reações adversas tabeladas

Classes de sistemas de órgãos	Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular, com um ou mais fatores de risco	Tratamento de TVP e EP, e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt)
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>		
Anemia	Frequentes	Frequentes
Trombocitopenia	Pouco frequentes	Frequentes

Classes de sistemas de órgãos	Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistêmico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular, com um ou mais fatores de risco	Tratamento de TVP e EP, e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt)
<i>Doenças do sistema imunitário</i>		
Hipersensibilidade, edema alérgico e anafilaxia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Prurido	Pouco frequentes	Pouco frequentes*
Angioedema	Desconhecidos	Desconhecidos
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		
Hemorragia cerebral†	Pouco frequentes	Raros
<i>Afeções oculares</i>		
Hemorragia dos olhos (incluindo hemorragia da conjuntiva)	Frequentes	Pouco frequentes
<i>Vasculopatias</i>		
Hemorragias, hematoma	Frequentes	Frequentes
Hipotensão (incluindo hipotensão da intervenção)	Frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia intra-abdominal	Pouco frequentes	Desconhecidos
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		
Epistaxe	Frequentes	Frequentes
Hemoptise	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia das vias respiratórias	Raros	Raros
<i>Doenças gastrointestinais</i>		
Náuseas	Frequentes	Frequentes
Hemorragia gastrointestinal	Frequentes	Frequentes
Hemorragia hemorroidária	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia bucal	Pouco frequentes	Frequentes
Hematoquezia/fezes sanguinolentas	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia retal, hemorragia gengival	Frequentes	Frequentes
Hemorragia retroperitoneal	Raros	Desconhecidos
<i>Afeções hepatobiliares</i>		
Prova da função hepática anormal, aspartato aminotransferase aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, bilirrubinemia aumentada	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Gama-glutamyltransferase aumentada	Frequentes	Frequentes
Alanina aminotransferase aumentada	Pouco frequentes	Frequentes

Classes de sistemas de órgãos	Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular, com um ou mais fatores de risco	Tratamento de TVP e EP, e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt)
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		
Erupção cutânea	Pouco frequentes	Frequentes
Alopécia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Eritema multiforme	Muito raros	Desconhecidos
Vasculite cutânea	Desconhecidos	Desconhecidos
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		
Hemorragia muscular	Raros	Pouco frequentes
<i>Doenças renais e urinárias</i>		
Hematúria	Frequentes	Frequentes
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>		
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Pouco frequentes	Frequentes
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		
Hemorragia no local de administração	Pouco frequentes	Pouco frequentes
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		
Sangue oculto positivo	Pouco frequentes	Pouco frequentes
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>		
Contusão	Frequentes	Frequentes
Hemorragia pós procedimentos (incluindo hematoma pós procedimentos, hemorragia de ferida, hematoma no local de punção e hemorragia no local do catéter), secreção de ferida, hemorragia no local de incisão (incluindo hematoma no local de incisão), hemorragia operatória	Pouco frequente	Pouco frequentes
Hemorragia traumática	Pouco frequentes	Pouco frequentes

* Não se verificou ocorrência de prurido generalizado no CV185057 (prevenção a longo termo da TEV)

† O termo “Hemorragia Cerebral” abrange todas as hemorragias intracranianas ou intraspinais (ou seja, AVC hemorrágico ou hemorragia no putâmen, cerebelar, intraventricular ou subdural).

A utilização de apixabano pode estar associada a um aumento do risco de hemorragia evidente ou oculta, de um tecido ou órgão, que poderá resultar numa anemia pós hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade irão variar de acordo com a localização e grau ou extensão da hemorragia (ver secções 4.4 e 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem de apixabano podem resultar num risco aumentado de hemorragia. Em caso de complicações hemorrágicas, o tratamento tem de ser interrompido e a causa da hemorragia investigada. Deve ser considerado o início do tratamento adequado, por exemplo, hemostase cirúrgica, a transfusão de plasma fresco congelado ou a administração de um agente de reversão para inibidores do fator Xa.

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

Em indivíduos saudáveis a administração de carvão ativado 2 e 6 horas após a ingestão de uma dose de 20 mg de apixabano reduziu a AUC média do apixabano em 50% e 27%, respetivamente, e não teve impacto na C_{max} . A semivida média do apixabano diminuiu de 13,4 horas quando o apixabano foi administrado em monoterapia para 5,3 horas e 4,9 horas, respetivamente, quando foi administrado carvão ativado 2 e 6 horas após o apixabano. Consequentemente, a administração de carvão ativado pode ser útil na gestão da sobredosagem com apixabano ou da ingestão acidental.

Está disponível um agente de reversão para inibidores do fator Xa para situações em que é necessária a reversão da anticoagulação devido a hemorragia com risco de vida ou não controlada (ver secção 4.4). Pode ser também considerada a administração de concentrado de complexo de protrombina (CCP) ou do fator recombinante VIIa. A reversão dos efeitos farmacodinâmicos do apixabano, como demonstrado por alterações no ensaio de geração de trombina, foi evidente no final da perfusão e atingiu os valores basais nas 4 horas após o início de uma perfusão de 30 minutos de factor 4 de CPP em indivíduos saudáveis. No entanto, não existe experiência clínica com a utilização de medicamentos de fator 4 de CPP para reverter hemorragias em doentes que tenham recebido apixabano. Atualmente não há experiência com a utilização do fator recombinante VIIa em indivíduos a receber apixabano. Uma nova dose de fator recombinante VIIa pode ser considerada e titulada em função da melhoria da hemorragia.

Dependendo da disponibilidade local, deve ser considerada a consulta a um perito em coagulação em caso de hemorragias *major*.

A hemodiálise reduziu a AUC do apixabano em 14% em indivíduos com doença renal em fase terminal (DRT), quando foi administrada uma dose única de 5 mg de apixabano oralmente. Assim, é improvável que a hemodiálise seja um meio eficaz de gerir uma sobredosagem de apixabano.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anticoagulantes e antitrombóticos, inibidores diretos do fator Xa, código ATC: B01AF02

Mecanismo de ação

Apixabano é um inibidor potente, oral, reversível, direto e altamente seletivo para o local ativo do fator Xa. Não necessita de antitrombina III para a atividade antitrombótica. Apixabano inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo e a atividade protrombinase. Apixabano não tem efeito direto na agregação plaquetária, mas indiretamente, inibe a agregação plaquetária induzida pela trombina. Ao inibir o fator Xa, apixabano previne a formação de trombina e o desenvolvimento

do trombo. Estudos pré-clínicos de apixabano em modelos animais demonstraram eficácia antitrombótica na prevenção da trombose arterial e venosa em doses que preservam a hemostase.

Efeitos farmacodinâmicos

Os efeitos farmacodinâmicos de apixabano refletem o mecanismo de ação (inibição do fator Xa). Como resultado da inibição do fator Xa, apixabano prolonga os testes de coagulação tais como o tempo de protrombina (TP), INR ou tempo de trombroplastina parcial ativada (TTPA). As alterações observadas nestes testes de coagulação, na dose terapêutica esperada, são pequenas e sujeitas a um grau elevado de variabilidade. Estes testes não são recomendados para avaliar os efeitos farmacodinâmicos do apixabano. No ensaio de geração de trombina, o apixabano reduziu o potencial endógeno da trombina, uma medida de geração de trombina no plasma humano.

Apixabano também demonstra atividade anti-Fator Xa como é evidente pela redução na atividade da enzima fator Xa em múltiplos kits comerciais anti-Fator Xa, no entanto, os resultados diferem entre os kits. Os dados de estudos clínicos apenas estão disponíveis no ensaio cromogénico com heparina, Rotachrom®. A atividade anti-Fator Xa exibe uma relação direta e linear com a concentração plasmática de apixabano, atingindo os valores máximos no momento dos picos das concentrações plasmáticas de apixabano. A relação entre a concentração plasmática de apixabano e a atividade anti-Fator Xa é aproximadamente linear num intervalo amplo de doses de apixabano.

A tabela 3 abaixo apresenta a exposição prevista no *steady state* e a atividade anti-fator Xa. Nos doentes com fibrilhação auricular não valvular a tomar apixabano para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico, os resultados demonstram uma flutuação pico-vale inferior a 1,7 vezes. Em doentes a tomar apixabano para o tratamento de TVP e EP ou prevenção de TVP e EP, os resultados demonstram uma flutuação pico-vale de menos de 2,2 vezes.

Tabela 3: Exposição prevista a apixabano no *steady state* e atividade anti-fator Xa

	C_{max} (ng/ml) Apix.	C_{min} (ng/ml) Apix.	Atividade anti-fator Xa Máx de apix. (UI/ml) Apix.	Atividade anti-fator Xa Min de apix. (UI/ml) Apix.
Mediana [percentil 5, 95]				
<i>Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico: fibrilhação auricular não valvular</i>				
2,5 mg duas vezes por dia*	123 [69, 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg duas vezes por dia	171 [91, 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt)</i>				
2,5 mg duas vezes por dia	67 [30, 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg duas vezes por dia	132 [59, 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg duas vezes por dia	251 [111, 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* População com dose ajustada com base em 2 de 3 critérios de redução de dose no estudo ARISTOTLE.

Apesar do tratamento com apixabano não requerer, por rotina, monitorização da exposição, um ensaio anti-fator Xa quantitativo calibrado, pode ser útil em situações excecionais onde o

conhecimento da exposição a apixabano possa ajudar nas decisões clínicas, por exemplo, sobredosagem ou cirurgia de emergência.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular

Foi aleatorizado um total de 23.799 doentes no programa clínico (ARISTOTLE: apixabano *versus* varfarina, AVERROES: apixabano *versus* ácido acetilsalicílico) incluindo 11.927 aleatorizados para o apixabano. O programa foi desenhado para demonstrar a eficácia e segurança do apixabano para a prevenção do acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular e um ou mais fatores de risco adicionais, tais como:

- acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévios
- idade ≥ 75 anos
- hipertensão
- diabetes mellitus
- insuficiência cardíaca sintomática (Classe NYHA \geq II)

Estudo ARISTOTLE

No estudo ARISTOTLE foi aleatorizado um total de 18.201 doentes para o tratamento em dupla ocultação com 5 mg de apixabano duas vezes por dia (ou 2,5 mg duas vezes por dia em doentes selecionados [4,7%], ver secção 4.2) ou varfarina (intervalo pretendido de INR 2,0-3,0), os doentes foram expostos à substância ativa em estudo durante uma média de 20 meses. A idade média foi 69,1 anos, a pontuação CHADS₂ média foi 2,1 e 18,9% dos doentes tiveram um acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévio.

No estudo, o apixabano atingiu superioridade estatisticamente significativa no objetivo principal de prevenção do acidente vascular cerebral (hemorrágico ou sistémico) e embolismo sistémico (ver tabela 4) em comparação com a varfarina.

Tabela 4: Resultados de eficácia em doentes com fibrilhação auricular no estudo ARISTOTLE

	Apixabano N = 9.120 n (%/ano)	Varfarina N = 9.081 n (%/ano)	Taxa de risco (IC 95%)	Valor de p
Acidente vascular cerebral ou embolismo sistémico	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Acidente vascular cerebral				
Isquémico ou não especificado	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorrágico	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolismo sistémico	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Para os doentes aleatorizados para varfarina, a mediana da percentagem de tempo no intervalo terapêutico (INR 2-3) foi de 66%.

O apixabano mostrou uma redução de acidente vascular cerebral e de embolismo sistémico em comparação com varfarina nos diferentes níveis de tempo no intervalo terapêutico alvo; dentro do quartil mais elevado de tempo no intervalo terapêutico alvo, a taxa de risco para apixabano vs varfarina foi 0,73 (IC 95%; 0,38; 1,40).

Os objetivos secundários chave de hemorragia *major* e todas as causas de morte foram testados numa estratégia de teste hierárquica pré-definida para controlar o erro de tipo 1 geral no ensaio. Foi também atingida superioridade estatisticamente significativa nos objetivos secundários chave de hemorragia *major* e todas as causas de morte (ver tabela 5). Com o aumento da monitorização do INR os benefícios observados do apixabano em comparação com a varfarina em relação a todas as causas de morte diminuíram.

Tabela 5: Objetivos secundários em doentes com fibrilhação auricular no estudo ARISTOTLE

	Apixabano N = 9.088 n (%/ano)	varfarina N = 9.052 n (%/ano)	Taxa de risco (IC 95%)	Valor de p
Objetivos de hemorragia				
<i>Major</i> *	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Fatal	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraniana	52 (0,33)	122 (0,80)		
<i>Major</i> + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Todas	2.356 (18,1)	3.060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Outros objetivos				
Todas as causas de morte	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Enfarte do miocárdio	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Hemorragia *major* definida pelos critérios da *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).

† Clinicamente relevantes *non-major* (*clinically relevant non-major*, CRNM)

A taxa de interrupção global devido a reações adversas foi 1,8% para o apixabano e 2,6% para a varfarina no estudo ARISTOTLE.

Os resultados de eficácia para subgrupos pré-especificados, incluindo pontuação CHADS₂, idade, peso corporal, sexo, estado da função renal, acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévios e diabetes foram consistentes com os resultados de eficácia primários para a população global estudada no ensaio.

A incidência de hemorragias gastrointestinais *major* definida pelos critérios da ISTH (incluindo gastrointestinais superiores, gastrointestinais baixas e hemorragia retal) foi 0,76%/ano com apixabano e 0,86%/ano com varfarina.

Os resultados de hemorragia *major* para os subgrupos pré-especificados incluindo pontuação CHADS₂, idade, peso corporal, sexo, estado da função renal, acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévios e diabetes foram consistentes com os resultados para a população global estudada no ensaio.

Estudo AVERROES

No estudo AVERROES um total de 5.598 doentes considerados não adequados para a terapêutica com antagonistas da vitamina K pelos investigadores foram aleatorizados para o tratamento com 5 mg de apixabano duas vezes por dia (ou 2,5 mg duas vezes por dia em doentes selecionados [6,4%], ver secção 4.2) ou ácido acetilsalicílico. O ácido acetilsalicílico foi administrado numa dose diária de 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), ou 324 mg (6,6%) de acordo com decisão do investigador. Os doentes foram expostos à substância ativa em estudo durante uma média de 14 meses. A idade média foi 69,9 anos, a pontuação CHADS₂ média foi 2,0 e 13,6% dos doentes tiveram um acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévio.

As razões frequentes para a terapêutica com antagonistas da vitamina K não ser adequada no estudo AVERROES incluíram a impossibilidade/baixa probabilidade de atingir INRs nos intervalos pretendidos (42,6%), os doentes terem recusado o tratamento com os antagonistas da vitamina K (37,4%), pontuação CHADS2 = 1 e o médico não ter recomendado os antagonistas da vitamina K (21,3%), não se poder confiar na adesão do doente à terapêutica com antagonistas da vitamina K (15,0%), e dificuldade/dificuldade esperada em contactar os doentes em caso de alteração urgente da dose (11,7%).

O AVERROES foi interrompido precocemente com base na recomendação do Comité de Monitorização dos Dados independente devido à clara evidência de redução de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico com um perfil de segurança aceitável.

A taxa de interrupção global devido a reações adversas foi 1,5% para apixabano e 1,3% para o ácido acetilsalicílico no estudo AVERROES.

No estudo, apixabano atingiu superioridade estatisticamente significativa no objetivo principal de prevenção do acidente vascular cerebral (hemorrágico, isquémico ou não especificado) ou embolismo sistémico (ver tabela 6) em comparação com ácido acetilsalicílico.

Tabela 6: Resultados de eficácia chave em doentes com fibrilhação auricular no estudo AVERROES

	Apixabano N = 2.807 n (%/ano)	Ácido acetilsalicílico N = 2.791 n (%/ano)	Taxa de risco (IC 95%)	Valor de p
Acidente vascular cerebral ou embolismo sistémico*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Acidente vascular cerebral				
Isquémico ou não especificado	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorrágico	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Embolismo sistémico	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Acidente vascular cerebral, embolismo sistémico, enfarte do miocárdio ou morte vascular*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Enfarte do miocárdio	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Morte vascular	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Todas as causas de morte†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Avaliado pela estratégia de teste sequencial desenhada para controlar o erro de tipo I global no ensaio.

† Objetivo secundário.

Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de hemorragia *major* entre apixabano e o ácido acetilsalicílico (ver tabela 7).

Tabela 7: Acontecimentos hemorrágicos em doentes com fibrilhação auricular no estudo AVERROES

	Apixabano N = 2.798 n (%/ano)	Ácido acetilsalicílico N = 2.780 n (%/ano)	Taxa de risco (IC95%)	Valor de p
<i>Major*</i>	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatal, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraniana, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
<i>Major</i> + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Todas	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Hemorragia *major* definida pelos critérios da *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).

† Clinicamente relevantes *non-major* (*clinically relevant non-major*, CRNM)

Doentes com FANV e SCA e/ou submetidos a ICP

AUGUSTUS, um ensaio clínico aberto, aleatorizado, controlado, de desenho factorial de 2 por 2, envolveu 4614 doentes com FANV que tinham SCA (43%) e/ou foram submetidos a ICP (56%). Todos os doentes receberam de base uma terapêutica com um inibidor de P2Y12 (clopidogrel: 90,3%) prescrito de acordo com os padrões de tratamento locais.

Os doentes foram aleatorizados até 14 dias após o SCA e/ou ICP para apixabano 5 mg duas vezes por dia (2,5 mg duas vezes por dia, se dois ou mais critérios de redução de dose foram atingidos; 4,2% receberam dose inferior) ou vitamina K e para ácido acetilsalicílico (81 mg uma vez ao dia) ou placebo. A idade média foi de 69,9 anos, 94% dos doentes aleatorizados apresentaram pontuação CHA₂DS₂-VASc > 2 e 47% apresentaram pontuação HAS-BLED > 3. Para os doentes aleatorizados para vitamina K, a proporção de tempo no intervalo terapêutico (TTR) (INR 2-3) foi de 56%, com 32% do tempo abaixo do TTR e 12% acima do TTR.

O objetivo principal do AUGUSTUS foi avaliar a segurança, com um objetivo primário de hemorragia *major* pela ISTH ou hemorragia CRNM. Na comparação de apixabano *versus* vitamina K, o objetivo primário de segurança de hemorragia *major* pela ISTH ou hemorragia CRNM no mês 6 ocorreu em 241 (10,5%) e 332 (14,7%) doentes no braço de apixabano e no braço de vitamina K, respetivamente (HR = 0,69; IC 95%: 0,58; 0,82; p-bilateral < 0,0001 para não inferioridade e p < 0,0001 para superioridade). Para vitamina K, as análises adicionais utilizando subgrupos por TTR demonstraram que a maior taxa de hemorragia estava associada ao quartil mais baixo de TTR. A taxa de hemorragia foi semelhante entre o apixabano e o quartil mais alto de TTR.

Na comparação de ácido acetilsalicílico *versus* placebo, o objetivo primário de segurança de hemorragia *major* pela ISTH ou hemorragia CRNM no mês 6 ocorreu em 367 (16,1%) e 204 (9,0%) doentes no braço de ácido acetilsalicílico e no braço placebo, respetivamente (HR = 1,88, IC 95%: 1,58; 2,23; p-bilateral < 0,0001).

Especificamente, em doentes tratados com apixabano, a hemorragia *major* ou CRNM ocorreu em 157 (13,7%) e em 84 (7,4%) doentes no braço de ácido acetilsalicílico e no braço placebo, respetivamente. Nos doentes tratados com vitamina K, a hemorragia *major* ou CRNM ocorreu em 208 (18,5%) e em 122 (10,8%) doentes no braço de ácido acetilsalicílico e no braço placebo, respetivamente.

Como objetivo secundário do estudo foram avaliados outros efeitos do tratamento, com objetivos finais compostos.

Na comparação de apixabano *versus* vitamina K, o objetivo composto de morte ou re-hospitalização ocorreu em 541 (23,5%) e em 632 (27,4%) doentes no braço de apixabano e no braço da vitamina K, respetivamente. O objetivo composto de morte ou evento isquémico (acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, trombose de stent ou revascularização urgente) ocorreu em 170 (7,4%) e em 182 (7,9%) doentes no braço de apixabano e no braço da vitamina K, respetivamente.

Na comparação de ácido acetilsalicílico *versus* placebo, o objetivo composto de morte ou re-hospitalização ocorreu em 604 (26,2%) e em 569 (24,7%) doentes no braço de ácido acetilsalicílico e no braço de placebo, respetivamente. O objetivo composto de morte ou evento isquémico (acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, trombose de stent ou revascularização urgente) ocorreu em 163 (7,1%) e em 189 (8,2%) doentes no braço de ácido acetilsalicílico e no braço de placebo, respetivamente.

Doentes submetidos a cardioversão

EMANATE, um estudo aberto, multicêntrico, incluiu 1500 doentes que, ou não tinham recebido tratamento anticoagulante oral prévio, ou tinham sido tratados previamente com menos de 48 horas de antecedência, tendo sido sujeitos a cardioversão para o fibrilhação auricular não valvular (FANV). Os doentes foram aleatorizados 1:1 para apixabano ou para heparina e/ou antagonista da vitamina K, para a prevenção de acontecimentos cardiovasculares. A cardioversão elétrica e/ou farmacológica foi realizada após pelo menos 5 doses de 5 mg de apixabano duas vezes por dia (ou 2,5 mg duas vezes por dia em doentes selecionados (ver secção 4.2)) ou pelo menos 2 horas após uma dose de ataque de 10 mg (ou uma dose de ataque de 5 mg em doentes selecionados (ver secção 4.2)) quando necessária cardioversão antecipada. No grupo de apixabano, 342 doentes receberam uma dose de ataque (331 doentes receberam a dose de 10 mg e 11 doentes receberam a dose de 5 mg).

No grupo de apixabano não se registaram casos de AVC (0%) (n = 753) e no grupo da heparina e/ou de antagonista da vitamina K registaram-se 6 (0,80%) casos de AVC (n = 747; RR 0,00, IC de 95% 0,00; 0,64). Registou-se morte por todas as causas em 2 doentes (0,27%) no grupo de apixabano e 1 doente (0,13%) no grupo da heparina e/ou de antagonista da vitamina K. Não foram notificados casos de embolismo sistémico.

Registaram-se acontecimentos de hemorragia *major* e hemorragia CRNM em 3 (0,41%) e 11 (1,50%) doentes, respetivamente, no grupo de apixabano, em comparação com 6 (0,83%) e 13 (1,80%) doentes no grupo de heparina e/ou antagonista da vitamina K.

No âmbito da cardioversão, este estudo exploratório mostrou eficácia e segurança comparáveis entre os grupos de tratamento com apixabano e com heparina e/ou antagonista da vitamina K.

Tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt)

O programa clínico (AMPLIFY: apixabano *versus* enoxaparina/varfarina, AMPLIFY-EXT: apixabano *versus* placebo) foi desenhado para demonstrar a eficácia e segurança de apixabano para o tratamento de TVP e/ou EP (AMPLIFY), e terapia prolongada para a prevenção de TVP recorrente e/ou EP após 6 a 12 meses de tratamento anticoagulante para TVP e/ou EP (AMPLIFY-EXT). Ambos os estudos foram ensaios aleatorizados, de grupo paralelo, com ocultação dupla, multinacionais em doentes com TVP proximal sintomática ou EP sintomática. Todos os objetivos principais de segurança e eficácia foram adjudicados por um comité independente, com ocultação.

Estudo AMPLIFY

No estudo AMPLIFY foi aleatorizado um total de 5.395 doentes para o tratamento em dupla ocultação com 10 mg de apixabano duas vezes por dia, via oral, durante 7 dias seguido de apixabano 5 mg duas vezes por dia, via oral, durante 6 meses, ou enoxaparina 1 mg/kg duas vezes por dia por via subcutânea durante pelo menos 5 dias (até $\text{INR} \geq 2$) e varfarina (intervalo INR pretendido 2,0-3,0) via oral durante 6 meses.

A idade média foi de 56,9 anos e 89,8% dos doentes aleatorizados tiveram acontecimentos de TEV não provocados.

Para doentes aleatorizados para varfarina, a percentagem média de tempo no intervalo terapêutico (INR 2,0-3,0) foi de 60,9. Apixabano mostrou uma redução em TEV sintomático recorrente ou morte relacionada com TEV em todos os diferentes níveis de tempo no intervalo terapêutico alvo; dentro do quartil mais elevado de tempo no intervalo terapêutico alvo, o risco relativo para apixabano *versus* enoxaparina/varfarina foi de 0,79 (95% IC, 0,39; 1,61).

No estudo, apixabano mostrou ser não inferior a enoxaparina/varfarina no objetivo primário combinado de TEV sintomático recorrente (TVP não fatal ou EP não fatal) adjudicado ou morte relacionada com TEV (ver tabela 8).

Tabela 8: Resultados de eficácia no estudo AMPLIFY

	Apixabano N = 2.609 n (%)	Enoxaparina/ Varfarina N = 2.635 n (%)	Risco relativo (95% IC)
TEV ou morte relacionada com 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)	
Morte relacionada com TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV ou morte por todas as causas	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
TEV ou morte por causas cardiovasculares	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
TEV, morte relacionada com, ou hemorragia <i>major</i>	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

*Não inferior comparado com enoxaparina/varfarina (valor de $p < 0,0001$)

A eficácia de apixabano no tratamento inicial de TEV foi consistente entre doentes que foram tratados para EP [Risco Relativo 0,9; 95% IC(0,5, 1,6)] ou TVP [Risco Relativo 0,8; 95% IC (0,5, 1,3)]. A eficácia em todos os subgrupos, incluindo idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), função renal, extensão do índice de EP, local do trombo de TVP, e utilização prévia de heparina parentérica, foi de uma forma geral consistente.

O objetivo primário de segurança foi hemorragia *major*. No estudo, apixabano foi estatisticamente superior a enoxaparina/varfarina no objetivo primário de segurança [Risco Relativo 0,31, 95% intervalo de confiança (0,17; 0,55), valor de $p < 0,0001$] (ver tabela 9).

Tabela 9: Resultados de hemorragias no estudo AMPLIFY

	Apixabano N = 2.676 n (%)	Enoxaparina/ Varfarina N = 2.689 n (%)	Risco relativo (IC 95%)
<i>Major</i>	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Principais + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
<i>Minor</i>	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Todos	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

As hemorragias *major* e hemorragias CRNM (*clinically relevant non-major*) em qualquer local anatómico foram geralmente inferiores no grupo de apixabano em comparação com o grupo de enoxaparina/varfarina. Ocorreram hemorragias gastrointestinal *major* segundo critérios do ISTH em 6 doentes (0,2%) tratados com apixabano e em 17 doentes (0,6%) tratados com enoxaparina/varfarina.

Estudo AMPLIFY-EXT

No estudo AMPLIFY-EXT, um total de 2.482 doentes foram aleatorizados para o tratamento com apixabano 2,5 mg duas vezes por dia, via oral, apixabano 5 mg duas vezes por dia via oral, ou placebo durante 12 meses após completar 6 a 12 meses de tratamento anticoagulante inicial. Destes doentes, 836 (33,7%) participaram no estudo AMPLIFY previamente à inclusão no estudo AMPLIFY-EXT. A idade média foi de 56,7 anos e 91,7% dos doentes aleatorizados tiveram acontecimentos TEV não provocados.

No estudo, no objetivo primário de TEV recorrente (TVP não fatal ou EP não fatal), sintomático ou morte por todas as causas, ambas as doses de apixabano foram estatisticamente superiores ao placebo (ver tabela 10).

Tabela 10: Resultados de eficácia no estudo AMPLIFY-EXT

	Apixabano	Apixabano	Placebo	Risco relativo (IC 95%)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
TEV recorrente ou morte por todas as causas	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Morte relacionada com TEV	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
TEV recorrente ou morte por causa cardiovascular	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
TEV recorrente ou morte por causa cardiovascular	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
TVP não fatal [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
EP não fatal [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Morte relacionada com TEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] valor de p < 0,0001

* Para doentes com mais de um acontecimento que contribui para o objetivo composto, apenas o primeiro acontecimento foi reportado (por exemplo, se um indivíduo teve TVP e posteriormente EP, apenas a TVP foi reportada)

[†] Indivíduos podem ter mais de um acontecimento e serem representados em ambas as classificações

A eficácia de apixabano para a prevenção de uma recorrência de TEV foi mantida em todos os subgrupos incluindo idade, sexo, IMC e função renal.

O objetivo primário de segurança foi hemorragia *major* durante o período de tratamento. No estudo, a incidência de hemorragia *major* em ambas as doses de apixabano não foi estatisticamente diferente do placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa de incidência de hemorragias *major* + clinicamente relevante (CRNM), *minor*, e todas as hemorragias entre o grupo de tratamento de apixabano 2,5 mg duas vezes por dia e o grupo de placebo (ver tabela 11).

Tabela 11: Resultados de hemorragia no estudo AMPLIFY-EXT

	Apixabano		Placebo (N = 826)	Risco relativo (IC 95%)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 811)		Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
		n (%)			
<i>Major</i>	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Principais + CR NM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
<i>Minor</i>	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Todos	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Ocorreu hemorragia gastrointestinal *major* segundo os critérios ISTH em 1 doente (0,1%) tratado com apixabano na dose 5 mg duas vezes por dia, em nenhum doente na dose 2,5 mg duas vezes por dia, e em 1 doente (0,1%) tratado com placebo.

População pediátrica

Não tem indicação pediátrica autorizada (ver secção 4.2).

Prevenção da ocorrência de TEV em doentes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda ou linfoma linfoblástico (LLA, LL)

No estudo PREVAPIX-ALL, um total de 512 doentes com ≥ 1 a < 18 anos de idade com LLA ou LL recentemente diagnosticado, submetidos a quimioterapia de indução com asparaginase, administrada por meio de um dispositivo intravenoso de acesso venoso central, foram aleatorizados 1:1, em ensaio aberto, para tromboprolifaxia com apixabano ou cuidados padrão (sem anticoagulação sistémica). O apixabano foi administrado de acordo com um regime de dose fixa escalonada segundo o peso corporal, concebido para gerar exposições comparáveis às registadas em adultos que receberam 2,5 mg duas vezes por dia (ver tabela 12). O apixabano foi disponibilizado como um comprimido de 2,5 mg ou 0,5 mg ou uma solução oral de 0,4 mg/ml. A mediana da duração da exposição no braço de apixabano foi de 25 dias.

Tabela 12: Posologia do apixabano no estudo PREVAPIX-ALL

Intervalo de peso	Esquema posológico
6 a $< 10,5$ kg	0,5 mg duas vezes por dia
10,5 a < 18 kg	1 mg duas vezes por dia
18 a < 25 kg	1,5 mg duas vezes por dia
25 a < 35 kg	2 mg duas vezes por dia
≥ 35 kg	2,5 mg duas vezes por dia

O objetivo primário de eficácia foi o conjunto de trombose venosa profunda não fatal, sintomática e assintomática, adjudicada, embolia pulmonar, trombose sinusal venosa cerebral e morte relacionada com tromboembolismos venosos. A incidência do objetivo primário de eficácia foi de 31 (12,1%) no braço de apixabano *versus* 45 (17,6%) no braço de cuidados padrão. A redução do risco relativo não alcançou significância.

Foram adjudicados objetivos de segurança de acordo com os critérios da ISTH. O objetivo primário de segurança, hemorragia *major*, ocorreu em 0,8% dos doentes em ambos os braços de tratamento. Ocorreu hemorragia CRNM em 11 doentes (4,3%) no braço de apixabano e 3 doentes (1,2%) no braço de cuidados padrão. O evento hemorrágico CRNM mais comum que contribuiu para a diferença entre os tratamentos foi a epistaxe de intensidade ligeira a moderada. Registaram-se acontecimentos de hemorragia *minor* em 37 doentes no braço de apixabano (14,5%) e 20 doentes (7,8%) no braço de cuidados padrão.

Prevenção da ocorrência de tromboembolismos (TE) em doentes pediátricos com cardiopatias congénitas ou adquiridas

O SAXOPHONE foi um estudo comparativo, multicêntrico, em ensaio aberto e aleatorizado 2:1 de doentes com 28 dias a < 18 anos de idade com cardiopatias congénitas ou adquiridas que necessitam de anticoagulação. Os doentes receberam apixabano ou cuidados tromboprotetores padrão com um antagonista da vitamina K ou heparina de baixo peso molecular. O apixabano foi administrado de acordo com um regime de dose fixa escalonada segundo o peso corporal, concebido para gerar exposições comparáveis às registadas em adultos que receberam uma dose de 5 mg duas vezes por dia (ver tabela 13). O apixabano foi disponibilizado como um comprimido de 5 mg ou 0,5 mg ou uma solução oral de 0,4 mg/ml. A mediana da duração da exposição no braço de apixabano foi de 331 dias.

Tabela 13: Posologia do apixabano no estudo SAXOPHONE

Intervalo de peso	Esquema posológico
6 a < 9 kg	1 mg duas vezes por dia
9 a < 12 kg	1,5 mg duas vezes por dia
12 a < 18 kg	2 mg duas vezes por dia
18 a < 25 kg	3 mg duas vezes por dia
25 a < 35 kg	4 mg duas vezes por dia
≥ 35 kg	5 mg duas vezes por dia

O objetivo primário de segurança, o conjunto de hemorragia *major*, de acordo com a definição da ISTH, adjudicada e hemorragia CRNM, ocorreu em 1 (0,8%) de 126 doentes no braço de apixabano e 3 (4,8%) de 62 doentes no braço de cuidados padrão. Os objetivos secundários de segurança de hemorragia *major* adjudicada, hemorragia CRNM e todos os acontecimentos hemorrágicos foram semelhantes em termos de incidência entre ambos os braços de tratamento. O objetivo secundário de segurança de descontinuação da toma do fármaco devido a acontecimento adverso, intolerabilidade ou hemorragia foi comunicado em 7 (5,6%) indivíduos no braço de apixabano e 1 (1,6%) indivíduo no braço de cuidados padrão. Nenhum doente em qualquer dos braços de tratamento teve um acontecimento tromboembólico. Não ocorreram mortes em nenhum dos braços de tratamento.

Este estudo foi concebido prospetivamente para efeitos de eficácia e segurança descritivas, devido à esperada baixa incidência de acontecimentos TE e hemorrágicos nesta população. Devido à baixa incidência de TE observada neste estudo, não foi possível obter uma avaliação conclusiva dos riscos/benefícios.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Eliquis em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de tromboembolismos venosos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de apixabano é aproximadamente 50% para doses até 10 mg. Apixabano é rapidamente absorvido com concentrações máximas (C_{max}) a surgirem 3 a 4 horas após a ingestão do comprimido. A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou C_{max} do apixabano na dose de 10 mg. Apixabano pode ser tomado com ou sem alimentos.

Apixabano demonstra uma farmacocinética linear com aumentos na exposição proporcionais à dose, para doses orais até 10 mg. Em doses ≥ 25 mg, apixabano exibe uma absorção limitada por dissolução com biodisponibilidade diminuída. Os parâmetros de exposição de apixabano apresentam uma variabilidade baixa a moderada refletida por uma variabilidade intraindividual e interindividual de aproximadamente 20% coeficiente de variação (CV) e aproximadamente 30% CV, respetivamente.

Após a administração oral de 10 mg de apixabano como 2 comprimidos esmagados de 5 mg e suspensos em 30 ml de água, a exposição foi comparável à exposição após administração oral de 2 comprimidos de 5 mg inteiros. Após a administração oral de 10 mg de apixabano como 2 comprimidos esmagados de 5 mg com 30 g de puré de maçã, a C_{max} e a AUC foram 21% e 16% mais baixas, respetivamente, quando comparadas com a administração de 2 comprimidos de 5 mg inteiros. A redução da exposição não é considerada clinicamente relevante.

Após a administração oral de um comprimido esmagado de 5 mg de apixabano suspenso em 60 ml de 5% de glucose em água e distribuído através de tubo nasogástrico, a exposição foi semelhante à exposição verificada em outros estudos clínicos que envolveram indivíduos saudáveis aos quais lhes foi administrada uma dose de 5 mg de apixabano por via oral.

De acordo com a proporcionalidade previsível do perfil farmacocinético de apixabano, os resultados de biodisponibilidade dos estudos realizados são aplicáveis a doses mais baixas de apixabano.

Distribuição

Em seres humanos, a ligação às proteínas plasmáticas é aproximadamente 87%. O volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente 21 litros.

Biotransformação e eliminação

O apixabano tem múltiplas vias de eliminação. Da dose de apixabano administrada em humanos, aproximadamente 25% foi recuperada como metabolitos, sendo a maioria recuperada nas fezes. A excreção renal de apixabano é aproximadamente 27% da depuração total. Foram observadas contribuições adicionais da excreção biliar e excreção intestinal direta, em estudos clínicos e não clínicos, respetivamente.

O apixabano tem uma depuração total de cerca de 3,3 l/h e uma semivida de aproximadamente 12 horas.

A o-desmetilação e hidroxilação na metade 3-oxopiperidinil, são os maiores locais de biotransformação. O apixabano é metabolizado maioritariamente via CYP3A4/5 com contribuições menores da CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 e 2J2. O apixabano inalterado é o maior

componente relacionado com a substância ativa no plasma humano, sem metabolitos ativos circulantes presentes. O apixabano é um substrato de proteínas de transporte, P-gp e proteína de resistência do cancro da mama.

Idosos

Os doentes idosos (de idade superior a 65 anos) exibiram concentrações plasmáticas superiores às dos doentes mais novos, com os valores da AUC média aproximadamente 32% superiores e sem diferença na C_{max} .

Compromisso renal

O compromisso renal não teve impacto no pico da concentração plasmática de apixabano. Houve um aumento na exposição ao apixabano relacionado com a diminuição na função renal conforme avaliado por medição da depuração da creatinina. Em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51-80 ml/min), moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) e grave (depuração da creatinina 15-29 ml/min), as concentrações plasmáticas (AUC) do apixabano aumentaram 16, 29 e 44%, respetivamente, em comparação com as de indivíduos com depuração da creatinina normal. O compromisso renal não teve um efeito evidente na relação entre a concentração plasmática de apixabano e a atividade anti-Fator Xa.

Em indivíduos com doença renal em fase terminal (*end-stage renal disease*, ESRD), a AUC do apixabano aumentou em 36%, quando foi administrada uma dose única de 5 mg de apixabano imediatamente após a hemodiálise, em comparação com o observado em indivíduos com a função renal normal. A hemodiálise, iniciada duas horas após a administração de uma dose única de 5 mg de apixabano, reduziu a AUC do apixabano em 14% nestes indivíduos com ESRD, correspondendo a uma depuração de apixabano por diálise de 18 ml/min. Assim, não parece provável que a hemodiálise seja um meio eficaz de gerir uma sobredosagem de apixabano.

Afeção hepática

Num estudo que comparou 8 indivíduos com afeção hepática ligeira, Child Pugh A, índice 5 (n = 6) e índice 6 (n = 2), e 8 indivíduos com afeção hepática moderada Child Pugh B, índice 7 (n = 6) e índice 8 (n = 2) com 16 indivíduos de controlo saudáveis, nos indivíduos com afeção hepática, a farmacocinética de dose única e a farmacodinamia do apixabano 5 mg não foram alteradas. As alterações na atividade antifatorXa e no INR foram comparáveis entre os indivíduos com afeção hepática ligeira a moderada e os indivíduos saudáveis.

Sexo

A exposição a apixabano foi aproximadamente 18% superior nas mulheres do que nos homens.

Etnia e raça

Os resultados entre estudos de fase I não mostraram diferenças perceptíveis na farmacocinética de apixabano entre indivíduos brancos/caucasianos, asiáticos ou de raça negra/afro-americanos. Os resultados de uma análise farmacocinética efetuada em doentes que receberam apixabano foram na generalidade consistentes com os resultados de fase I.

Peso corporal

Comparando a exposição a apixabano em indivíduos com peso corporal entre 65 e 85 kg, um peso corporal > 120 kg foi associado a uma exposição aproximadamente 30% inferior e um peso corporal < 50 kg foi associado a uma exposição aproximadamente 30% superior.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) entre a concentração plasmática de apixabano e vários objetivos farmacodinâmicos (atividade anti-Fator Xa, INR, PT e TTPA) foram avaliados após administração de um amplo intervalo de doses (0,5 - 50 mg). A relação entre a concentração plasmática de apixabano e a atividade antifator Xa foi melhor descrita por um modelo linear. A relação PK/PD observada em doentes foi consistente com a determinada em indivíduos saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, fertilidade e desenvolvimento embrionário-fetal e toxicidade juvenil.

Os principais efeitos observados nos estudos de toxicidade de dose repetida foram os relacionados com a ação farmacodinâmica de apixabano nos parâmetros de coagulação sanguínea. Nos estudos de toxicidade foi observado um pequeno, ou inexistente, aumento na tendência para hemorragia. No entanto, tal pode-se dever a uma menor sensibilidade das espécies não clínicas em relação ao ser humano, pelo que este resultado deve ser interpretado com precaução na extrapolação para o ser humano.

No leite de ratos, foi encontrada uma relação elevada entre o leite e o plasma materno (C_{max} cerca de 8, AUC cerca de 30), possivelmente devido ao transporte ativo para o leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose
Celulose microcristalina (E460)
Croscarmelose sódica
Laurilsulfato de sódio
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento

Lactose mono-hidratada
Metil-hidroxipropilcelulose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Triacetato de glicerilo
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer condições especiais de armazenamento.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Alu-PVC/PVdC Embalagens de 14, 20, 28, 56, 60, 168 e 200 comprimidos revestidos por película.

Blisters de Alu-PVC/PVdC destacáveis para dose unitária com 100x1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de maio de 2011

Data da última renovação: 11 de janeiro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

25-05-2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>