apixabana

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

comprimidos revestidos

2,5mg e 5mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

apixabana

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
apixabana comprimidos revestidos 2,5 mg. Embalagem 20 ou 60 comprimidos revestidos.
apixabana comprimidos revestidos 5 mg. Embalagem 20 ou 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 2,5 mg contém:
apixabana..... 2,5 mg
Excipientes q.s.p. .....1 comprimido
(lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, hiprolose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo)

Cada comprimido revestido 5 mg contém:
apixabana..... 5 mg
Excipientes q.s.p. .....1 comprimido
(lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, hiprolose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Apixabana é indicado 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: artroplastiaeletiva 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 (≤ 60 kg), 1.495 pacientes com IMC (índice de massa corporal) ≥ 33 kg/m2 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)		
Tratamento do estudo Dose Duração do tratamento	apixabana 2,5 mg via oral, 2x dia 35 ± 3 dias	enoxaparina 40 mg via subcutânea, 1x dia 35 ± 3 dias	valor-p	apixabana 2,5 mg via oral, 2x dia 12 ± 2 dias	enoxaparina 40 mg via subcutânea, 1x dia 12 ± 2 dias	valor-p
Todos os eventos de TEV/óbito por qualquer causa						
Número de eventos/indivíduos Taxa de eventos	27/1949 1,39%	74/1917 3,86%	< 0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	< 0,0001
Risco relativo IC 95%	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
Evento importante de TEV						
Número de eventos/indivíduos Taxa de eventos	10/2199 0,45%	25/2195 1,14%	0,0107	13/1195 1,09%	26/1199 2,17%	0,0373
Risco relativo IC 95%	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (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*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	apixabana 2,5 mg via oral, 2x dia 35 ± 3 dias	enoxaparina 40 mg via subcutânea, 1x dia 35 ± 3 dias	apixabana 2,5 mg via oral, 2x dia 12 ± 2 dias	enoxaparina 40 mg via subcutânea, 1x dia 12 ± 2 dias
Total tratado	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Durante o período de tratamento				
Grave	22 (0, 8%)	18 (0, 7%)	9 (0, 6%)	14 (0, 9%)
Fatal	0	0	0	0
Grave + CRNMB	129 (4, 8%)	134 (5, 0%)	53 (3, 5%)	72 (4, 8%)
Total	313 (11, 7%)	334 (12, 6%)	104 (6, 9%)	126 (8, 4%)
Durante o período de tratamento no pós-cirúrgico				
Grave	9 (0, 3%)	11 (0, 4%)	4 (0, 3%)	9 (0, 6%)
Fatal	0	0	0	0
Grave + CRNMB	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3, 7%)
Total	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 ≥ 75 anos
- Hipertensão arterial que necessita de tratamento
- Diabetes *mellitus*
- Insuficiência cardíaca ≥ 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

	ARISTOTLE	**AVERROES**
Indivíduos randomizados	18.201	5.598
Média da idade	69,1	69,9
≥ 65 anos	69,9%	69,3%
≥ 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 ≤ 40%) 35,4%	(ou LVEF ≤ 35%) 33,7%
Escore $CHADS_2$ médio	2,1	2,0
$CHADS_{2 \leq 1}$	34,0%	38,3%
$CHADS_{2 = 2}$	35,8%	35,2%
$CHADS_{2 \geq 3}$	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 ≥ 80 anos, peso corporal≤ 60 kg ou creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L). 43% foram virgens de tratamento AVK, definido como não tendo recebido previamente ou tendo recebido durante ≤ 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.

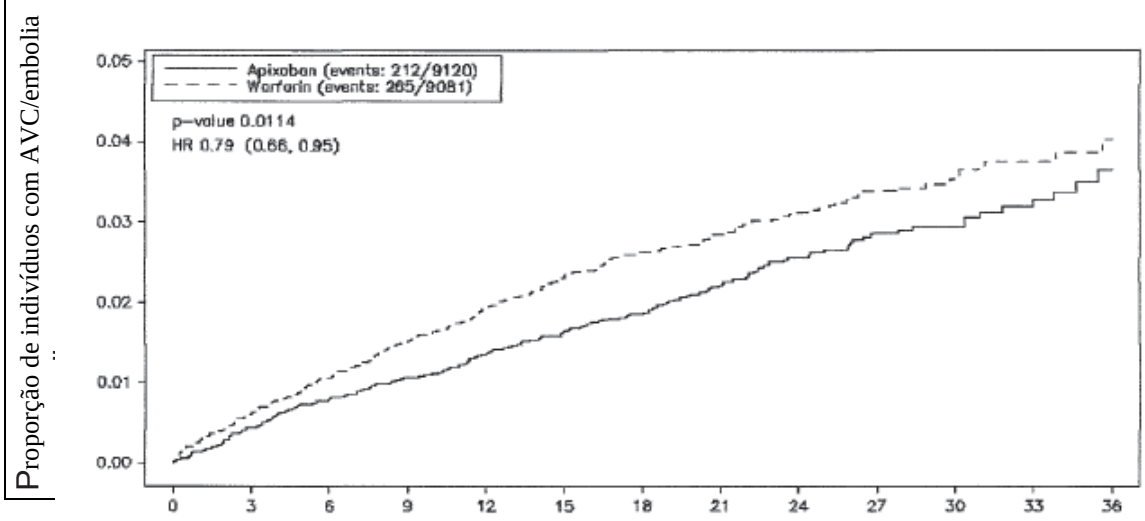
Tabela 4: Desfechos chave de eficácia em pacientes com fibrilação o atrial no estudo ARISTOTLE

	apixabana N=9.120 n (%/ano)	**varfarina N=9.081 n (%/ano)**	**Índice de risco (IC 95%)**	**Valor-p**
AVC ou embolia sistêmica *	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
AVC				
Isquêmico ou não determinado	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorrágico	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolia sistêmica	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	
Óbitos por qualquer causa*†	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



Tempo até AVC/embolia sistêmica (meses)

Número de indivíduos em risco

Apixabana	9.120	8.726	8.440	6.051	3.464	1.754	600
Varfarina	9.081	8.620	8.301	5.972	3.405	1.768	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%)**
AVC/embolia sistêmica	0,78 (0,62; 0,98)	0,81 (0,61; 1,08)
Sangramento maior	0,56 (0,45; 0,70)	0,82 (0,68; 1,00)
Óbito por qualquer causa	0,86 (0,74; 1,00)	0,93 (0,79; 1,10)

IC: Intervalo de Confiança

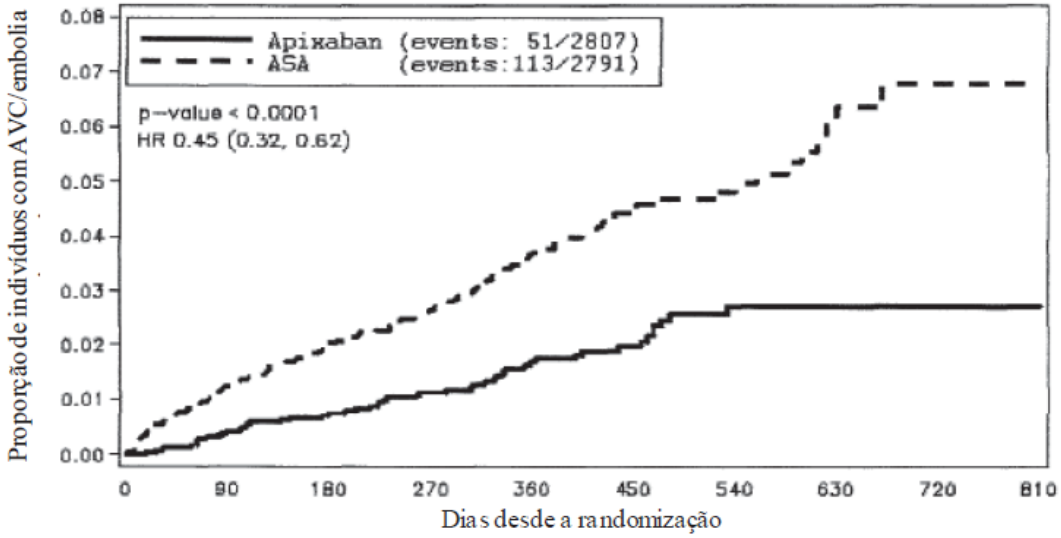
Estudo AVERROES: Os pacientes foram randomizados para tratamento com 5 mg de apixabana por via oral duas vezes ao dia (ou 2,5 mg duas vezes ao dia em pacientes selecionados, 6,4%) ou 81 a 324 mg de AAS uma vez ao dia. A seleção da dose de AAS de 81, 162, 243 ou 324 mg foi a critério do investigador, 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 CHADS2 = 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)**	**Índice de risco (95% IC)**	**Valor-p**
AVC ou embolia sistêmica*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
AVC				
Isquêmico ou não determinado	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorrágico	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Embolia sistêmica	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
AVC, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou óbito vascular *†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarto do miocárdio	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Óbito vascular	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Óbito por qualquer causa*†	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



Número de indivíduos em risco										
Apixabana	2.807	2.773	2.589	2.141	1.564	1.099	651	349	136	40
AAS	2.791	2.725	2.547	2.129	1.588	1.100	662	324	124	33

Sangramento em pacientes confibrilação 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, intra-espinhal, intra-ocular, pericárdico, intra-articula r, intramuscular com síndrome do compartimento, retro peritoneal; 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

	apixabana N=9.088 n (%/ano)	**varfarina N=9.052 n (%/ano)**	**Índice de risco (IC 95%)**	Valor-p
Maior*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Fatal	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraniano	52 (0,33)	122 (0,80)		
Maior + CRNMB	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Todos	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 gastrintestinais maiores – critérios ISTH – (incluindo sangramento gastrintestinal superior, gastrintestinal 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.

	apixabana N=2.798 n (%/ano)	**AAS N=2.780 n (%/ano)**	**Índice de risco (IC 95%)**	**Valor-p**
Maior	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatal	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraniano	11 (0,34)	11 (0,35)		
Maior + CRNMB	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Todos	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

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

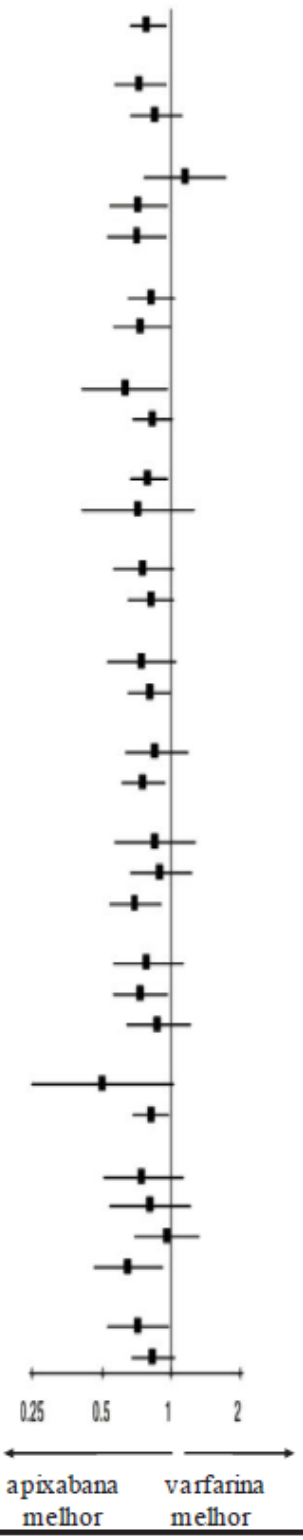
Descontinuação do tratamento por causa de reações adversas relacionadas ao sangramento ocorreram em 1,5% e 1,3% dos pacientes tratados com apixabana e com AAS, respectivamente.

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 $CHADS_2$, 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 $CHADS_2$, 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 ≥ 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	N° de pacientes	apixabana n°eventos (% por ano)	varfarina	Índice de risco com IC 95%	Valor-p para interação
Todos pacientes	18.201	212 (1,27)	265 (1,60)		0,39
varfarina/AVK prévio					
Experiente	10.401	102 (1,1)	138 (1,5)		
Virgem	7.800	110 (1,5)	127 (1,8)		
Idade					0,12
< 65 anos	5.471	51 (1,0)	44 (0,9)		
≥65 anos	7.052	82 (1,3)	112 (1,7)		
≥75 anos	5.678	79 (1,6)	109 (2,2)		
Sexo					0,60
Masculino	11.785	132 (1,2)	160 (1,5)		
Feminino	6.416	80 (1,4)	105 (1,8)		
Peso					0,26
≤60 kg	1.985	34 (2,0)	52 (3,2)		
> 60 kg	16.154	177 (1,2)	212 (1,4)		
Tipo de fibrilação atrial					0,70
Permanente/persistente	15.142	191 (1,4)	235 (1,7)		
Paroxística	2.786	21 (0,8)	30 (1,1)		
AVC ou AIT anterior					0,71
Sim	3.436	73 (2,5)	98(3,2)		
Não	14.765	139 (1,0)	167 (1,2)		
Diabetes mellitus					0,71
Sim	4.347	57 (1,4)	75 (1,9)		
Não	13.654	155 (1,2)	190 (1,5)		
Insuficiência cardíaca					0,50
Sim	5.541	70 (1,4)	79 (1,6)		
Não	12.660	142 (1,2)	186 (1,6)		
Escore CHADS					0,45
≤1	6.183	44 (0,7)	51 (0,9)		
=2	6.516	74 (1,2)	82 (1,4)		
≥3	5.502	94 (1,9)	132 (2,8)		
Grau de insuficiência renal					0,72
Grave ou moderada	3.017	54 (2,1)	69 (2,7)		
Leve	7.587	87 (1,2)	116 (1,7)		
Normal	7.518	70 (1,0)	79 (1,1)		
Dose de apixabana					0,22
2,5 mg 2x dia ou placebo	831	12 (1,7)	22 (3,3)		
5 mg 2x dia ou placebo	17.370	200 (1,3)	243 (1,5)		
Região geográfica					0,44
América do Norte	4.474	42 (1,0)	56 (1,3)		
América Latina	3.468	43 (1,4)	52 (1,8)		
Europa	7.343	75 (1,1)	77 (1,1)		
Ásia/Pacífico	2.916	52 (2,0)	80 (3,1)		
AAS na randomização					0,44
Sim	5.632	70 (1,3)	94 (1,9)		
Não	12.569	142 (1,2)	171 (1,5)		



B. Sangramento maior

Subgrupo	Nº de pacientes	apixabana *n° eventos (% por ano)*	varfarina	Índice de risco com IC 95%	Valor-p para interação
Todos pacientes varfarina/AVK prévio	18.140	327 (2,13)	462 (3,09)		0,50
Experiente	10.376	185 (2,1)	274 (3,2)		
Virgem	7764	142 (2,2)	188 (3,0)		
Idade					0,64
< 65 anos	5.455	56 (1,2)	72 (1,5)		
≥ 65 anos	7.030	120 (2,0)	166 (2,8)		
≥ 75 anos	5.655	151 (3,3)	224 (5,2)		
Sexo					0,08
Masculino	11.747	225 (2,3)	294 (3,0)		
Feminino	6.393	102 (1,9)	168 (3,3)		
Peso					0,22
≤ 60 kg	1.978	36 (2,3)	62 (4,3)		
> 60 kg	16.102	290 (2,1)	398 (3,0)		
Tipo de fibrilação atrial					0,75
Permanente/persistente	15.361	283 (2,2)	402 (3,2)		
Paroxística	2.776	44 (1,9)	60 (2,6)		
AVC ou AIT anterior					0,71
Sim	3.422	77 (2,8)	106 (3,9)		
Não	14.718	250 (2,0)	356 (2,9)		
Diabetes mellitus					0,003
Sim	4.526	112 (3,0)	114 (3,1)		
Não	13.614	215 (1,9)	348 (3,1)		
Insuficiência cardíaca					0,30
Sim	5.527	87 (1,9)	137 (3,1)		
Não	12.613	240 (2,2)	325 (3,1)		
Escore CHADS					0,40
≤ 1	6.169	75 (1,4)	126 (2,3)		
= 2	6.492	125 (2,3)	163 (3,0)		
≥ 3	5.479	126 (2,9)	173 (4,2)		
Grau de insuficiência renal					0,03
Grave ou moderada	3.005	72 (3,2)	142 (6,4)		
Leve	7.565	157 (2,5)	199 (3,2)		
Normal	7.496	96 (1,5)	119 (1,8)		
Dose de apixabana					0,21
2,5 mg 2x dia ou placebo	826	20 (3,3)	37 (6,7)		
5 mg 2x dia ou placebo	17.314	307 (2,1)	425 (3,0)		
Região geográfica					0,16
América do Norte	4.463	106 (2,8)	137 (3,6)		
América Latina	3.460	60 (2,1)	94 (3,5)		
Europa	7.313	110 (1,7)	135 (2,2)		
Ásia/Pacífico	2.904	51 (2,1)	96 (4,1)		
AAS na randomização					0,40
Sim	5.608	129 (2,7)	164 (3,7)		
Não	12.532	198 (1,9)	298 (2,8)		

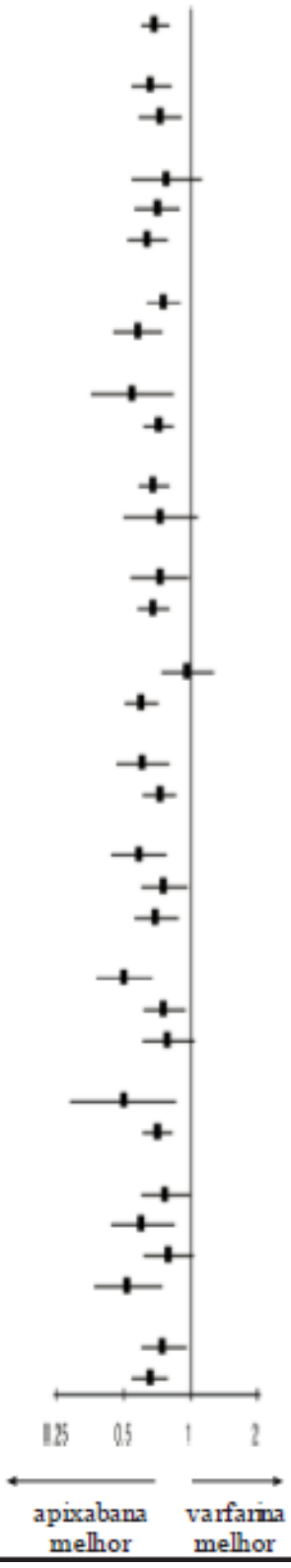
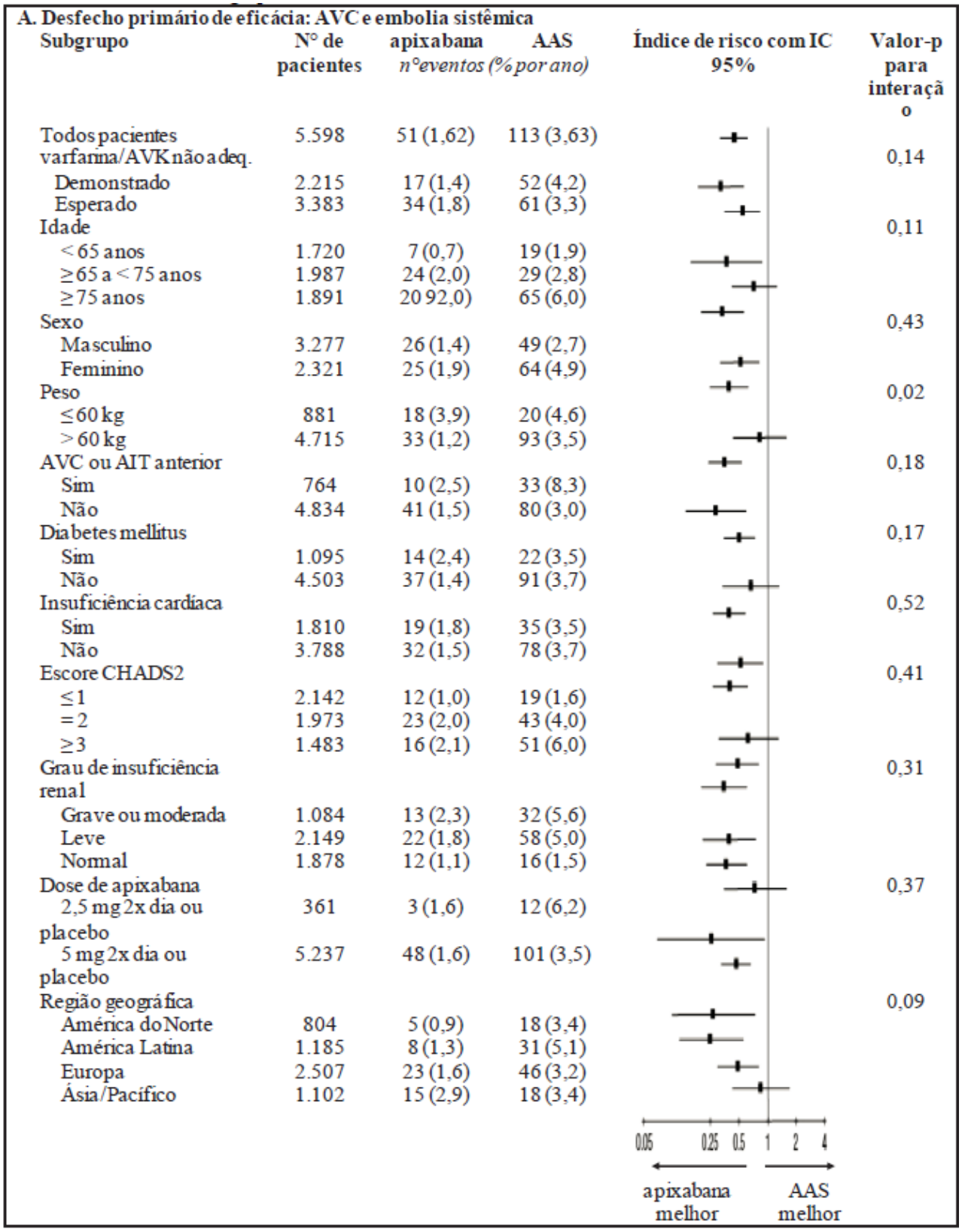
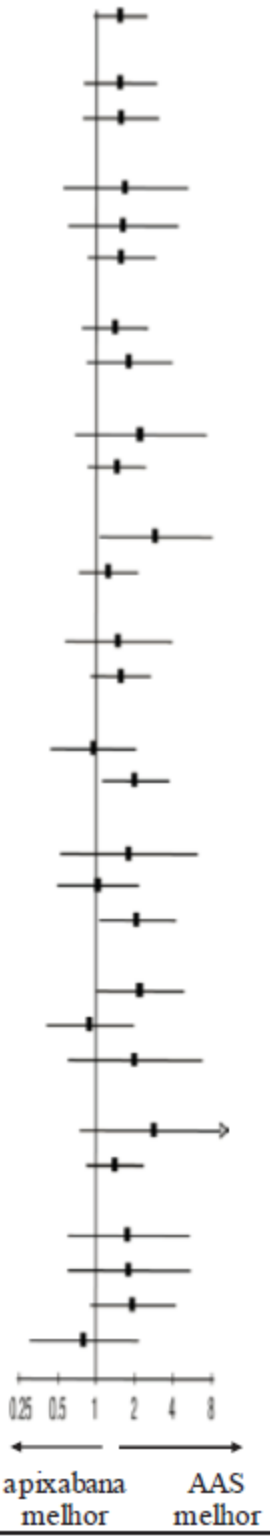


Figura 4: Taxas de risco de ocorrência de AVC e embolia sistêmica (A) e sangramento (B) em relação às características basais dos grupos – AVERROES



B. Sangramento maior

Subgrupo	N° de pacientes	apixabana *n°eventos (% por ano)*	AAS	Índice de risco com IC 95%	Valor-p para interação
Todos pacientes varfarina/AVK não adeq.	5.578	45 (1,41)	29 (0,92)		0,97
Demonstrado	2.207	23 (1,8)	15 (1,2)		
Esperado	3.371	22 (1,1)	14 (0,7)		
Idade					>0,99
< 65 anos	1.717	8 (0,8)	5 (0,5)		
≥65 a < 75 anos	1.979	11 (0,9)	6 (0,6)		
≥75 anos	1.882	26 (2,7)	18 (1,7)		
Sexo					0,59
Masculino	3.269	27 (1,4)	19 (1,0)		
Feminino	2.309	18 (1,4)	10 (0,8)		
Peso					0,55
≤60 kg	876	9 (1,9)	4 (0,9)		
> 60 kg	4.701	36 (1,3)	25 (0,9)		
AVC ou AIT anterior					0,15
Sim	763	15 (3,6)	5 (1,2)		
Não	4.815	30 (1,1)	24 (0,9)		
Diabetes mellitus					0,93
Sim	1.092	10 (1,7)	7 (1,1)		
Não	4.486	35 (1,4)	22 (0,9)		
Insuficiência cardíaca					0,13
Sim	1.803	13 (1,2)	13 (1,3)		
Não	3.775	32 (1,5)	16 (0,8)		
Escore CHADS2					0,39
≤1	2.133	7 (0,6)	4 (0,3)		
=2	1.967	15 (1,3)	13 (1,2)		
≥3	1.478	23 (3,0)	12 (1,4)		
Grau de insuficiência renal					0,25
Grave ou moderada	1.080	20 (3,5)	9 (1,6)		
Leve	2.140	12 (1,0)	13 (1,1)		
Normal	1.872	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	3.218	37 (1,2)	26 (0,9)		
Região geográfica					0,54
América do Norte	800	9 (1,8)	5 (1,0)		
América Latina	1.184	9 (1,4)	5 (0,8)		
Europa	2.498	20 (1,4)	10 (0,7)		
Ásia/Pacífico	1.096	7 (1,3)	9 (1,6)		



Pacientes com FANV com SCA e/ou submetidos a ICP

AUGUSTUS, um estudo aberto, fatorial 2x2, 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 (2,5 mg 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 (0,58-0,82)	<0,0001
Nº de pacientes com evento (%)	241 (10,5)	332 (14,7)		
Taxa de eventos por 100 pacientes - ano	24,7	35,8		
Morte ou re-hospitalização				
N	2306	2308	0,84 (0,75-0,94)	0,003
Nº de pacientes com evento (%)	541 (23,5)	632 (27,4)		
Taxa de eventos por 100 pacientes - ano	57,2	69,2		
Morte ou evento isquêmico				
N	2306	2308	0,92 (0,75-1,13)	0,437*
Nº de pacientes com evento (%)	170 (7,4)	182 (7,9)		
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**			
Sangramento maior ou CRNM conforme critérios ISTH	**AAS N=2277**	**Placebo N=2277**	**Razão de risco (95% IC)**	**Valores de p dos dois lados**
apixabana ou AVK				
Nº de pacientes com evento (%)	367 (16,2)	204 (9,0)	1,88 (1,58-2,23)	<0,0001
Taxa de eventos por 100 pacientes - ano	40,5	21,0		
apixabana*				
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		
AVK*				
Nº de paciente com evento (%)	209(18,6)	121(10,8)	1.8 (1,4-2,3)	-
Taxa de eventos por 100 pacientes - ano	48,4	26,1		
Todos os indivíduos receberam um inibidor de P2Y12 e um anticoagulante (apixabana ou AVK) *Análise de subgrupo				

Tabela 11:	**Resultados de eficácia no estudo AUGUSTUS - AAS vs. Placebo**			
	AAS N=2307	**Placebo N=2307**	**Razão de Risco**	**Valores de p dos dois lados**
Morte ou re-hospitalização				
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		
Morte ou evento isquêmico				
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 cárdioversão

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

	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
Pacientes randomizados	5.395	2.482
Idade média	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%
Episódio 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%
Histórico de genótipo 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 trombectomia, 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).

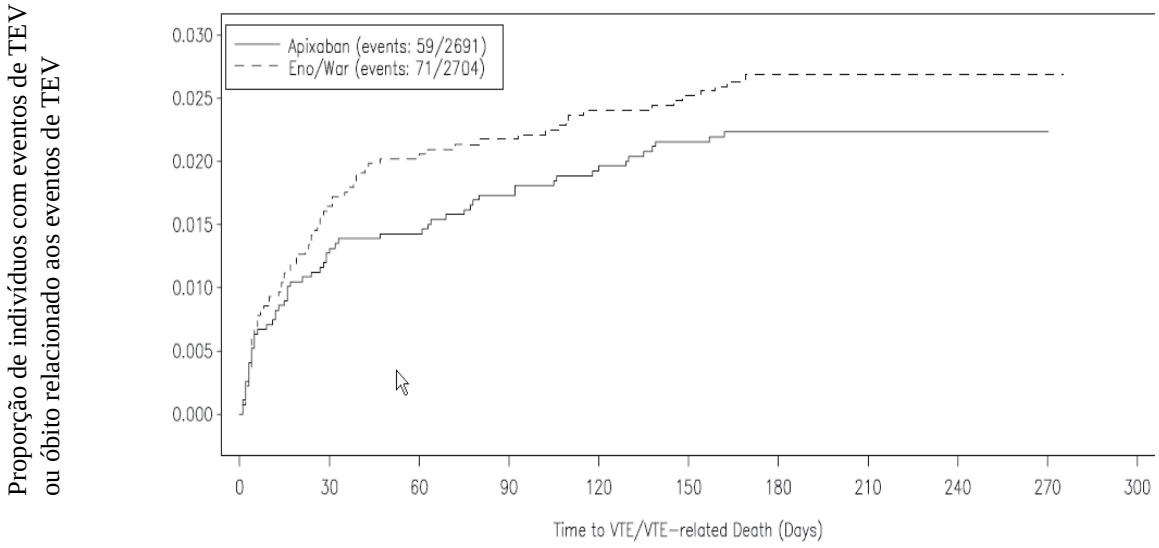
Tabela 14: Resultados de eficácia no estudo AMPLIFY

	apixabana N=2.609 n (%)	**enoxaparina/varfarina N = 2.365 n (%)**	**Risco 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)	
Óbito 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 a TEV 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)



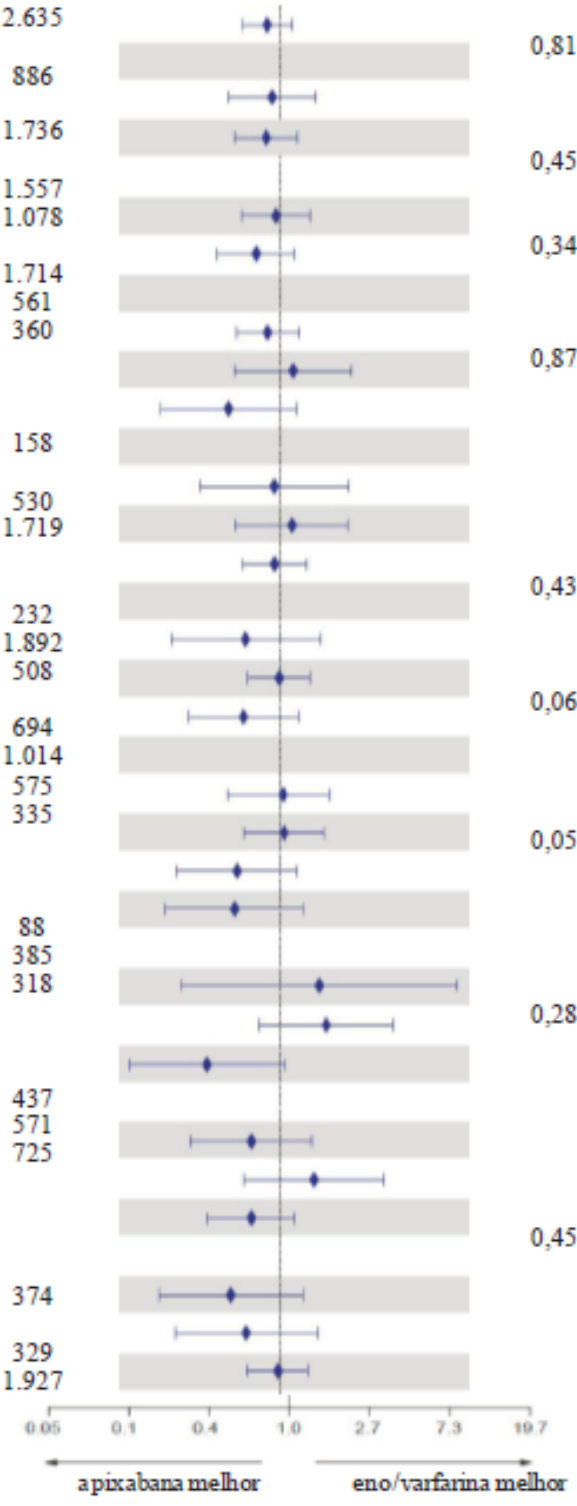
Tempo para eventos de TEV ou óbito relacionado aos eventos de TEV (dias)

Número de indivíduos em risco											
Apixabana	2.691	2.606	2.586	2.563	2.541	2.523	62	4	1	0	0
enoxaparina/varfarina	2.704	2.609	2.585	2.555	2.543	2.533	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*		
Geral	59	2.609	71	2.635		
Evento índice						0,8198
EP (com ou sem TVP)	21	900	23	886		
TVP isolada	38	1.698	47	1.736		
Sexo						0,4514
Masculino	35	1.524	38	1.557		
Feminino	24	1.085	33	1.078		
Idade						0,3427
< 65 anos	39	1.678	47	1.714		
65 a < 75 anos	13	542	11	561		
≥ 75 anos	7	389	13	360		
Nível de insuficiência renal						0,8757
Grave ou moderada	7	169	7	158		
Leve	14	531	12	530		
Função renal normal	38	1.676	42	1.719		
Peso						0,4344
≤ 60 kg	6	225	10	232		
> 60 a < 100kg	42	1.870	43	1.892		
≥ 100 kg	11	509	18	508		
IMC						0,0639
≤ 25 kg/m²	16	693	16	694		
> 25 a 30 kg/m²	27	985	26	1.014		
> 30 a 35kg/m²	9	568	16	575		
> 35 kg/m²	7	349	12	335		
Extensão anatômica do índice EP						0,0569
Limitada	3	72	2	88		
Intermediária	13	382	7	385		
Extensa	5	351	12	318		
Extensão anatômica do índice TVP						0,2808
Veia poplítea	9	412	12	437		
Veia femoral	11	556	7	571		
Femoral comum ou ilíaca	18	730	26	725		
Uso de HBPM/ HNF						0,4576
Sem uso de HBPM/ HNF	6	350	12	374		
> 0 a 12 horas	7	361	10	329		
> 12 horas	46	1.893	49	1.927		



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

Valor-p

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

*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§

				Risco Relativo (IC 95%)		
	apixabana 2,5mg (N=840)	apixabana 5,0 mg (N=813) N(%)	Placebo (N=829)	apixabana 2,5 mg vs. Placebo	apixabana 5,0 mg vs. Placebo	Valor-p
TEVrecorrente ou óbito por qualquer causa	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)	0,19 (0,11; 0,33)	< 0,0001
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)			
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)			
Óbito por qualquer causa	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)			
TEV recorrente ou óbito relacionado a TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)	
TEV recorrente ou óbito relacionado a CV	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)	
Óbito relacionado a TEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)	

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

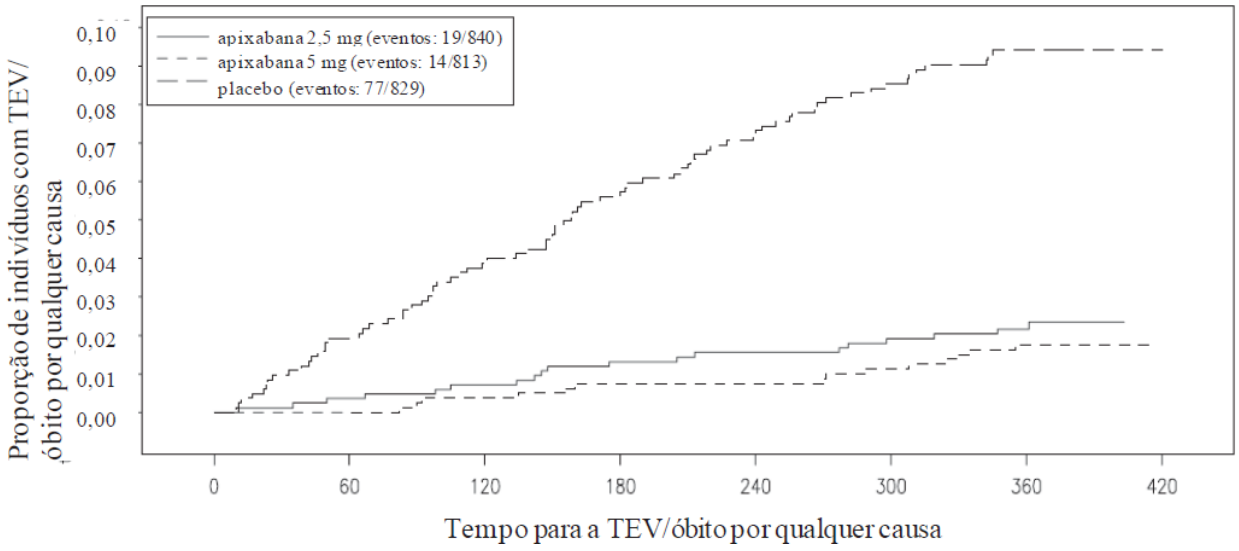
	Apixaban 2,5 mg	apixabana 5,0 mg	Placebo	Risco Relativo (IC 95%) apixabana	apixabana

	(N=840)	(N=813) n (%)	(N=829)	2,5 mg *vs.* Placebo	5,0 mg vs. Placebo	Valor-p
Óbito relacionado a CV	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								
apixabana 2,5 mg	840	835	830	823	818	811	533	0
apixabana 5 mg	813	810	804	798	795	786	513	0
Placebo	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 2,5 mg (N=840)	apixabana 5,0 mg (N=811) n (%)	Placebo (N=826)	Risco Relativo (IC* 95%) apixabana 2,5 mg *vs.* Placebo	Risco Relativo (IC* 95%) apixabana 5,0 mg *vs.* Placebo
Maior	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)

Tabela 17: Resultados de sangramento no estudo AMPLIFY-EXT

	apixabana	apixabana	Placebo	Risco Relativo (IC* 95%)	
CRNMB†	25 (3,0)	34 (4,2)	19 (2,3)	1,29 (0,72; 2,33)	1,82 (1,05; 3,18)
Maior + CRNMB	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Menor	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Todos	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

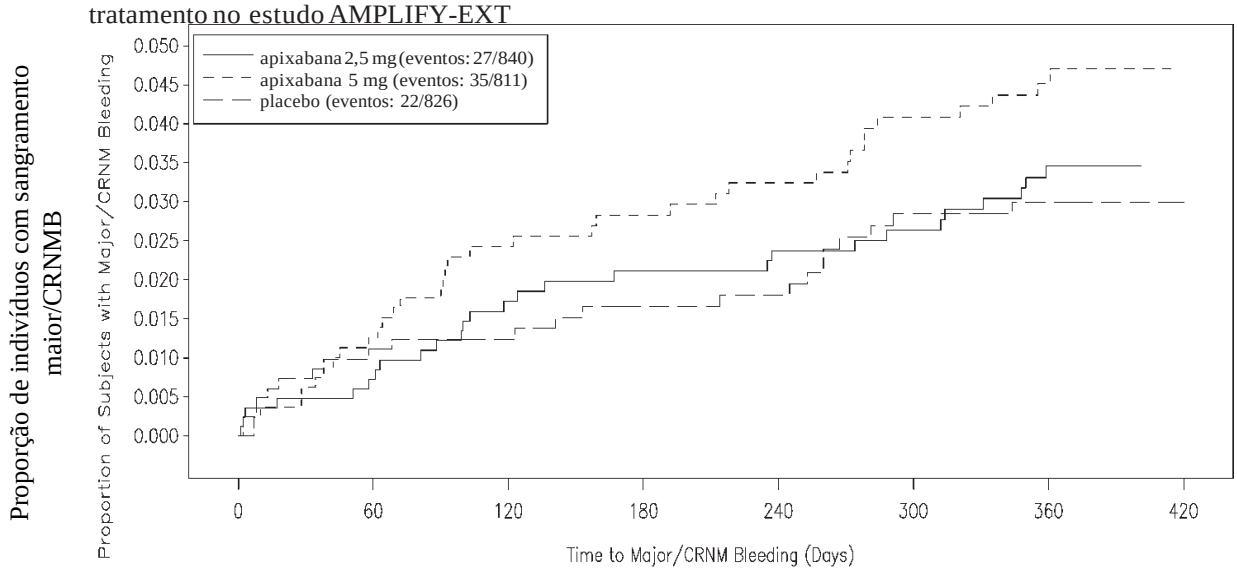
* Intervalo de confiança.

† 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								
apixabana 2,5 mg	840	806	774	759	743	728	515	0
apixabana 5 mg	811	771	738	718	698	677	495	0
Placebo	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® 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 X a 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 Cmáx	**apixabana Cmín**	**Apixabana Atividade anti-Xa máx.**	**apixabana Atividade anti-Xa min.**
	Mediana [5°, 95° percentil]			
Prevenção de trombo embolismo 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]

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

	apixabana Cmáx	apixabana Cmín	apixabana Atividade anti-Xa máx.	apixabana Atividade anti-Xa mín.
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 (Cmáx) 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 Cmáx 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 ≥ 25 mg. Os parâmetros de exposição da apixabana apresentam variabilidade baixa a moderada refletida por uma variabilidade intra-indivíduo e inter-indivíduo de ~ 20% CV e ~ 30% CV, respectivamente.

Após administração oral de 10 mg de apixabana como 2 comprimidos triturados de 5 mg em suspensão em 30 mL de água, a exposição foi comparável à exposição pós administração oral de 2 comprimidos de 5 mg intactos. Após administração oral de 10 mg de apixabana como 2 comprimidos triturados de 5 mg misturados com 30 g de compota de maçã, a Cmax e a AUC foram 21% e 16% menores, respectivamente, quando comparados à administração de 2 comprimidos intactos de 5 mg.

Após a administração de um comprimido de 5 mg de apixabana suspenso em 60 ML de D5W e administrado através de um tubo nasogástrico, a exposição foi semelhante à exposição observada em outros ensaios clínicos envolvendo indivíduos saudáveis que receberam uma única dose oral de comprimidos de 5 mg de apixabana.

Distribuição
A ligação às proteínas plasmáticas em humanos é de aproximadamente 87%. O volume de distribuição (Vss) 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 da 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 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.
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 sadios.

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 embriofetal (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

Apixabana é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à apixabana ou a qualquer componente da fórmula.

Apixabana é contraindicado 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

Risco hemorrágico
Assim como com outros anticoagulantes, os pacientes que utilizam **apixabana** devem ser cuidadosamente monitorados em relação aos sinais de sangramento. **Apixabana** é recomendado para ser usado com precaução em condições de risco aumentado de hemorragia, tais como: distúrbios hemorrágicos congênitos ou adquiridos; doença ulcerativa gastrintestinal 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. **Apixabana** não é recomendado 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.

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 mono terapia 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 trombo embolismo 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
Apixabana é contraindicado a pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e ao risco de sangramento clinicamente relevante (vide item 4. Contraindicações).
Apixabana não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 3. Características Farmacológicas).
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)
Apixabana não é recomendado em 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 a**pixabana** 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 a**pixabana** 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 limita do (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 espinhal/epidural

Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho
Quando a anestesia neuroaxial (anestesia espinhal/epidural) ou punção espinhal/epidural é realizada, pacientes tratados com agentes antitrombóticos para a prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolvimento de um hematoma epidural ou espinhal, 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 tromboprofilaxia.

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, **apixabana** não é recomendado 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 recomendado 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 o **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
apixabana contém LACTOSE
Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má- absorção de glicose-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”.

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 daados 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.

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
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 da 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 co-administrado com agentes que não são inibidores fortes tanto de CYP3A4 como de gpP. Por exemplo, diltiazem (360 mg uma vez por dia), 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 Cmáx 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 Cmáx 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 P2Y12 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 Cmáx 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 Cmáx 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 n esses 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 (IC50 > 45 µM) e mostraram efeito inibitório fraco sobre a atividade da CYP2C19 (IC50 > 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 sadios, 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 Cmáx 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 Cmáx do naproxeno.
- **atenolol**: a coadministração de uma dose única de apixabana (10 mg) com atenolol (100 mg), um beta - bloqueador comum, não alterou a farmacocinética do atenolol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar 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.

Características do medicamento:
apixabana 2,5 mg: comprimidos revestidos amarelos, redondos, biconvexos com "AX" gravado de um lado e "2.5" do outro lado.
apixabana 5 mg: comprimidos revestidos rosas, ovais, biconvexos com "AX" gravado de um lado e "5" 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
Apixabana deve ser utilizado 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 dia s 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, a pós 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, **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).

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

Clearance de creatinina (ClCr)	Dose de apixabana para prevenção de AVC e embolia sistêmica na fibrilação atrial não valvular
ClCr ≥30 mL/min	5 mg via 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).

Clearance 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 via oral 2x/dia
ClCr 15-29 mL/min	10 mg via oral 2x/dia durante 7 dias, seguida de 5 mg via oral 2x/dia (uso com cautela)
ClCr < 15mL/min ou em diálise	Não recomendado devido a experiência clínica limitada e ausência de dados

Clearance de creatinina (ClCr)	Dose de apixabana para prevenção de TVP e EP recorrentes
ClCr ≥30 mL/min	2,5 mg via oral 2x/dia após pelo menos 6 meses de tratamento para a TVP ou EP
ClCr 15-29 mL/min	2,5 mg via 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
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).
Apixabana não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).
Apixabana é contraindicado 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 ≥ 1 ,5 x LSN foram excluídos dos estudos clínicos. Portanto, **apixabana** deve ser utilizado 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
Apixabana deve ser descontinuado pelo menos 48 horas antes de cirurgia eletiva ou procedimentos invasivos com risco moderado ou alto de sangramento clinicamente significante. **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. **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.

Opções de Administração
Para os pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, os comprimidos de **apixabana** podem ser triturados e suspensos em água, 5% de dextrose em água (D5W) ou suco de maçã, ou misturados com compota de maçã e prontamente administrados por via oral (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas). Alternativamente, os comprimidos de **apixabana** podem ser triturados e suspensos em 60 mL de água ou D5W e prontamente entregues através de um tubo nasogástrico (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).
Os comprimidos triturados de **apixabana** são estáveis em água, D5W, suco de maçã e compota de maçã por até 4 horas.

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

Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Distúrbios do sangue e sistema linfático		
Anemia (incluindo anemia pós- operatória e hemorrágica e os respectivos parâmetros laboratoriais)	Trombocitopenia (incluindo diminuição da contagem de plaquetas)	
Distúrbios do sistema imunológico		
		Hipersensibilidade
Distúrbios oculares		
		Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival)
Distúrbios vasculares		
Hemorragia (incluindo hematoma e hemorragia vaginal e uretral)	Hipotensão (incluindo hipotensão durante o precedimento cirúrgico)	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos		
	Epistaxe	Hemoptise
Distúrbios gastrintestinais		
Náusea	Hemorragia gastrintestinal (incluindo hematêmese e melena), hematoquezia	Hemorragia retal, sangramento gengival
Distúrbios hepatobiliares		
	Aumentos das transaminases (incluindo a alanina aminotransferase aumentada e alanina aminotransferase anormal), aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama-glutamiltransferase, testes anormais da função hepática, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da bilirrubina sanguínea	
Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
		Hemorragia muscular
Distúrbios renais e urinários		
	Hematúria (incluindo parâmetros laboratoriais respectivos)	
Lesões, intoxicações e complicações relacionadas ao procedimento		
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 a valia da 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 ≥ 12 meses para 9375 pacientes e ≥ 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

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

Tratamento de tromboembolismo venoso

A segurança da apixabana foi avalia da 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 (≥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 ode tromboembolismo venoso

Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	**Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)**	**Rara (≥ 1/10.000 a </1.000)**
Distúrbios do sangue e sistema linfático		
		Anemia hemorrágica, diátese hemorrágica, hematoma espontâneo
Distúrbios do sistema nervoso		
		Hemorragia cerebral, acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico
Distúrbios oculares		
	Hemorragia conjuntiva	Hemorragia ocular, hemorragia retinal, hemorragia escleral, hemorragia vítrea
Distúrbios auditivos e de labirinto		
		Hemorragia auditiva
Distúrbios cardíacos		
		Hemorragia pericárdica
Distúrbios vasculares		
Hematoma		Hemorragia, hematoma intra-abdominal, choque hemorrágico
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos		
Epistaxe	Hemoptise	Hemorragia no alvéolo pulmonar
Distúrbios gastrintestinais		
Sangramento gengival	Hemorragia retal, hematoquezia, hemorragia hemorroidal, hemorragia gastrintestinal, 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
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		
	Equimose, hemorragia cutânea, prurido	Petéquia, púrpura, tendência aumentada ao sangramento, vesícula hemorrágica, hemorragia da úlcera cutânea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
		Hemorragia muscular
Distúrbios renais e urinários		

Hematúria		Hemorragia do trato urinário
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas		
Menorragia	Hemorragia vaginal, metrorragia	Menometrorragia, hemorragia uterina, hemorragia genital, hematoma na mama, hematospermia, hemorragia pós-menopausa
Distúrbios gerais e condições no local de aplicação		
	Hematoma no local da injeção, Hematoma no local da venopunção	Hemorragia no local da injeção, Hematoma no local da infusão
Investigações		
	Sangue presente na urina, positivo para sangueo culto	Sangue oculto, positivo para eritrócitos na urina
Lesões, intoxicações e complicações relacionadas ao procedimento		
Contusão	Hemorragia da lesão, hemorragia pós-procedimento, hematoma traumático	Hematoma periorbital, pseudoaneurisma vascular, hematoma subcutâneo, hematoma durante procedimento, hematoma pós-procedimento, hematúria 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 o 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 sadios, 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 Cmáx. 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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Reg. M.S.: 1.0047.0648
Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher
CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 07/11/2022.

Fabricado por:
Sandoz Private Limited
Navi Mumbai – Índia

Registrado e Importado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920, Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16

MATERIAL RECICLÁVEL

SAC 0800 4009192

Histórico de Alteração da Bula - Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
27/09/2023	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/09/2023	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/09/2023	Versão Inicial	VPS 01	2,5mg 5mg Comprimidos revestidos