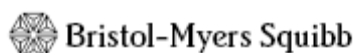




Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

# **ELIQUIS**

**Comprimido Revestido  
2,5mg e 5mg**



**Eliquis<sup>®</sup>**  
**apixabana**

## **APRESENTAÇÕES**

ELIQUIS (apixabana) é apresentado na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 2,5 mg em embalagens contendo 10, 20 ou 60 comprimidos.

ELIQUIS (apixabana) é também apresentado na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 5 mg em embalagens contendo 20 ou 60 comprimidos.

## **USO ORAL**

## **USO ADULTO**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de ELIQUIS contém o equivalente a 2,5 mg ou 5 mg de apixabana.

Excipientes: lactose anidra, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de titânio, triacetina, óxido férrico (amarelo) para comprimidos de 2,5 ou óxido férrico (vermelho) para comprimidos de 5 mg.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

ELIQUIS (apixabana) comprimidos revestidos é indicado na prevenção de eventos de tromboembolismo venoso em pacientes adultos que foram submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho. ELIQUIS também é indicado para reduzir o risco de acidente vascular cerebral (AVC), embolia sistêmica e óbito em pacientes com fibrilação atrial não-valvular. Comparado com varfarina, ELIQUIS também diminui risco de sangramento, incluindo hemorragia intracraniana.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

#### **Estudos clínicos**

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

O programa clínico de apixabana foi desenhado para demonstrar a eficácia e segurança de apixabana na prevenção de eventos de tromboembolismo venoso em uma ampla gama de pacientes adultos submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho. Um total de 8.464 pacientes foram randomizados em dois estudos multinacionais, duplo-cegos, pivotais, comparando a apixabana 2,5 mg administrado por via oral duas vezes ao dia com a enoxaparina 40 mg uma vez ao dia. Incluídos neste total, 1.262 pacientes tinham 75 anos ou mais, 1.004 pacientes tinham baixo peso corporal ( $\leq 60$  kg), 1.495 pacientes com  $\text{IMC} \geq 33 \text{ kg/m}^2$  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 tromboembolismo venoso e óbito por qualquer causa), e no desfecho de evento importante de tromboembolismo venoso (uma combinação de trombose venosa profunda proximal, embolismo pulmonar não-fatal e óbito relacionado com os eventos de tromboembolismo venoso), 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                                                | apixabana               | enoxaparina                  | valor-p | apixabana               | enoxaparina                  | valor-p |
| Dose                                                                | 2,5 mg via oral, 2x dia | 40 mg via subcutânea, 1x dia |         | 2,5 mg via oral, 2x dia | 40 mg via subcutânea, 1x dia |         |
| Duração do tratamento                                               | 35 ± 3 dias             | 35 ± 3 dias                  |         | 12 ± 2 dias             | 12 ± 2 dias                  |         |
| Todos os eventos de tromboembolismo venoso/morte por qualquer causa |                         |                              |         |                         |                              |         |
| Número de eventos/indivíduos                                        | 27/1949                 | 74/1917                      | <0,0001 | 147/976                 | 243/997                      | <0,0001 |
| Taxa de eventos                                                     | 1,39%                   | 3,86%                        |         | 15,06%                  | 24,37%                       |         |
| Risco relativo 95% CI                                               | 0,36 (0,22; 0,54)       |                              |         | 0,62 (0,51; 0,74)       |                              |         |
| Evento importante de tromboembolismo venoso                         |                         |                              |         |                         |                              |         |
| Número de eventos/indivíduos                                        | 10/2199                 | 25/2195                      | 0,0107  | 13/1195                 | 26/1199                      | 0,0373  |
| Taxa de eventos                                                     | 0,45%                   | 1,14%                        |         | 1,09%                   | 2,17%                        |         |
| Risco relativo IC 95%                                               | 0,40 (0,15; 0,80)       |                              |         | 0,50 (0,26; 0,97)       |                              |         |

Os desfechos de segurança de sangramento grave, e a composição de sangramento grave e sangramento não-grave clinicamente relevante (NMCR), 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 grave 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<br>2,5 mg via oral,<br>2x dia<br><br>35 ± 3 dias | enoxaparina<br>40 mg via<br>subcutânea, 1x dia<br>35 ± 3 dias | apixabana<br>2,5 mg via oral,<br>2x dia<br><br>12 ± 2 dias | enoxaparina<br>40 mg via<br>subcutânea, 1x dia<br>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 + NMCR                                     | 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 + NMCR                                     | 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

NMCR = 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 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-cego, 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 (TIA) 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 |
|-----------------------|-----------|----------|
| Sujeitos randomizados | 18201     | 5598     |
| 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%                        |
| Negros/Afro-americanos          | 1,2%                         | 0,6%                         |
| AVC ou TIA prévio               | 18,6%                        | 13,6%                        |
| Hipertensão                     | 87,4%                        | 86,4%                        |
| Diabetes                        | 25,0%                        | 19,6%                        |
| Insuficiência cardíaca          | (ou LVEF $\leq 40\%$ ) 35,4% | (ou LVEF $\leq 35\%$ ) 33,7% |
| Escore CHADS <sub>2</sub> médio | 2,1                          | 2,0                          |
| CHADS <sub>2</sub> $\leq 1$     | 34,0%                        | 38,3%                        |
| CHADS <sub>2</sub> = 2          | 35,8%                        | 35,2%                        |
| CHADS <sub>2</sub> $\geq 3$     | 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 de 2,0-3,0) e foram acompanhados por uma mediana de 89,86 semanas para apixabana e 87,79 semanas para varfarina. A dose de 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia foi designada para pacientes com pelo menos 2 das seguintes características: idade  $\geq 80$  anos, peso corporal  $\leq 60$  kg ou creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromoles/L). 43% foram virgens de tratamento AVK, definido como não tendo recebido previamente ou tendo recebido durante  $\leq 30$  dias consecutivos tratamento com varfarina ou outro AVK. Doença arterial coronariana estava presente em 33,2% dos pacientes. Para pacientes randomizados para varfarina, o percentual de tempo mediano na faixa terapêutica (RNI – razão normalizada internacional - 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 devido a qualquer causa.

Os desfechos chave do estudo foram pré-especificados e testados de modo sequencial, hierárquico para manter o erro tipo 1 geral. 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 de 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 de qualquer causa (veja Tabela 4), reduções numéricas foram observadas para óbitos cardiovasculares e não-cardiovasculares. 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 CHADS<sub>2</sub>.

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

|                              | <b>Apixabana</b><br><b>N=9120</b><br><b>n (%/ano)</b> | <b>Varfarina</b><br><b>N=9081</b><br><b>n (%/ano)</b> | <b>Índice de risco</b><br><b>(95% CI)</b> | <b>Valor P</b> |
|------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------|
| 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)                         |                |
| o                            |                                                       |                                                       |                                           |                |
| Embolia sistêmica            | 15 (0,09)                                             | 17 (0,10)                                             | 0,87 (0,44; 1,75)                         |                |
| Óbitos de qualquer causa*†   | 603 (3,52)                                            | 669 (3,94)                                            | 0,89 (0,80; 1,00)                         | 0,0465         |

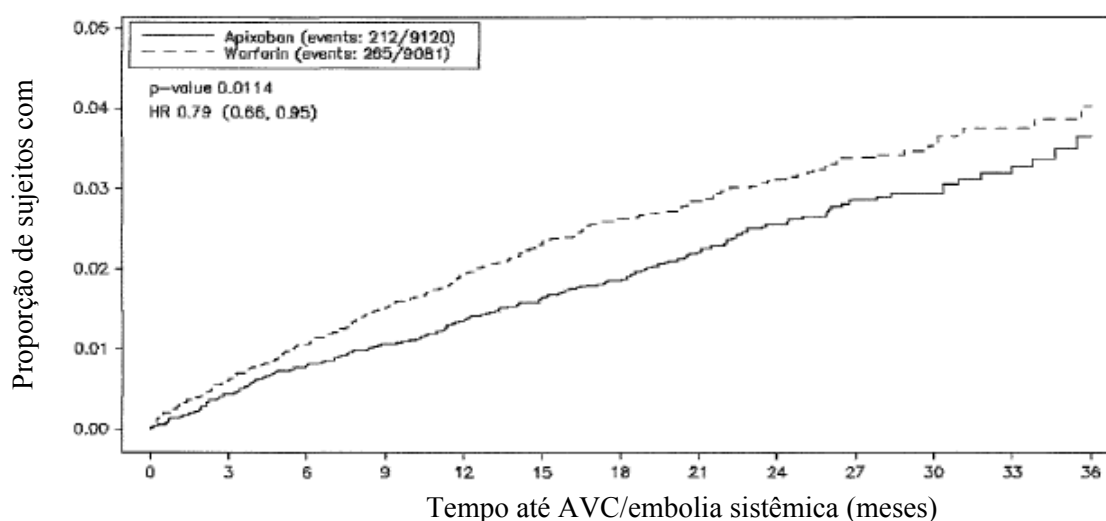
\* Avaliado por estratégia sequencial de testes para superioridade desenhada para controlar o erro tipo I geral no ensaio.

† Desfecho secundário.

Eventos associados com cada desfecho foram contados uma vez por sujeito, mas os sujeitos 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 de Tempo Para a Ocorrência do Primeiro AVC ou Embolia Sistêmica no Estudo ARISTOTLE: Curva de Kaplan-Meier



Número de sujeitos em risco

|           |      |      |      |      |      |      |     |
|-----------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Apixabana | 9120 | 8726 | 8440 | 6051 | 3464 | 1754 | 600 |
| Varfarina | 9081 | 8620 | 8301 | 5972 | 3405 | 1768 | 572 |

Os centros foram classificados *post-hoc* pelo percentual de tempo durante o qual pacientes tratados com varfarina estavam dentro da faixa terapêutica (rni 2-3). Os achados de AVC/embolia sistêmica, sangramentos maiores e mortalidade de 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<br>abaixo da mediana de 66%<br>Índice de risco (IC 95%) | Centros com controle de<br>RNI acima da mediana de 66%<br>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)                                                                  |
| Mortalidade de 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 sujeitos recebendo uma dose de 81 mg (64,3%) ou de 162 mg (26,2%) na randomização.

No estudo, o tratamento com AVK tinha sido tentado, mas descontinuado em 40% dos pacientes antes da inclusão. As razões comuns para inadequação para o tratamento com AVK no estudo AVERROES incluíram incapaz/improvável de obter RNIs nos intervalos exigidos (42,6%), recusa do tratamento com AVK (37,4%), escore CHADS<sub>2</sub> = 1 e não recomendação do tratamento com AVK pelo médico (21,3%), não se podia contar com o paciente para aderir à instrução da medicação de VKA (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 devido a 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).

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 CHADS<sub>2</sub>.

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

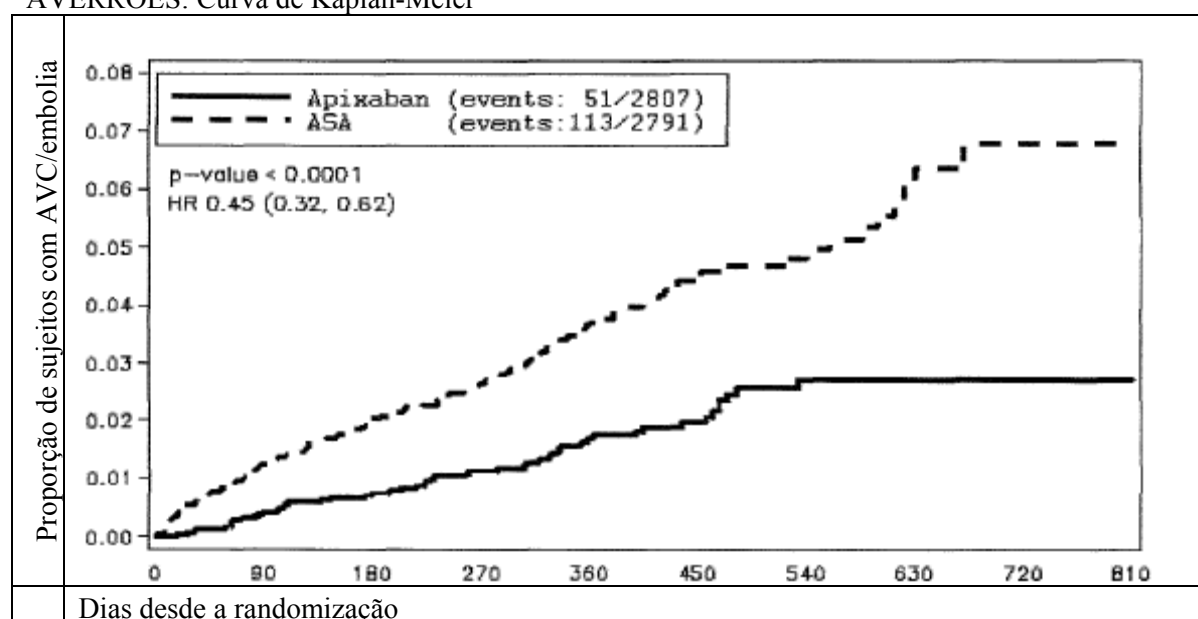
|                                                                   | <b>Apixabana</b><br><b>N=2807</b><br><b>n (%/ano)</b> | <b>AAS</b><br><b>N=2791</b><br><b>n (%/ano)</b> | <b>Índice de risco</b><br><b>(95% IC)</b> | <b>Valor P</b> |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------|
| 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 sujeito, mas os sujeitos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

Figura 2: Estimativa de Tempo para a Ocorrência do Primeiro AVC ou Embolia Sistêmica no Estudo AVERROES: Curva de Kaplan-Meier





Número de sujeitos em risco

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

### **Sangramento em pacientes com fibrilação atrial**

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

Sangramento menor clinicamente relevante (CRNM) 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 + CRNM e todos os sangramentos.

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

|               | <b>Apixabana<br/>N=9088<br/>n (%/ano)</b> | <b>Varfarina<br/>N=9052<br/>n (%/ano)</b> | <b>Índice de risco<br/>(95% IC)</b> | <b>p-value</b> |
|---------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 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 + CRNM  | 613 (4,07)                                | 877 (6,01)                                | 0,68 (0,61; 0,75)                   | <0,0001        |
| Todos         | 2356 (18,1)                               | 3060 (25,8)                               | 0,71 (0,68; 0,75)                   | <0,0001        |

\* 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 sujeito, mas os sujeitos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

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

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

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

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

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

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

|               | <b>Apixabana</b><br><b>N=2798</b><br><b>n (%/ano)</b> | <b>AAS</b><br><b>N=2780</b><br><b>n (%/ano)</b> | <b>Índice de risco</b><br><b>(95%CI)</b> | <b>Valor P</b> |
|---------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------|
| 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 + CRNM  | 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 sujeito, mas os sujeitos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

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

#### Análise de sub-populações

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

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

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

Figura 3: Taxas de Risco de Ocorrência de AVC e Embolia Sistêmica (A) e Sangramento (B) em Relação às Características Basais dos Grupos – ARISTOTLE

| <b>A. Desfecho primário de eficácia: AVC e embolia sistêmica</b> |                                  |                                                              |                  |                                                                                       |                                                   |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Subgrupo</b>                                                  | <b>Nº de</b><br><b>pacientes</b> | <b>Apixaban</b><br><b>a</b><br><i>nº eventos (% por ano)</i> | <b>Varfarina</b> | <b>Índice de risco com</b><br><b>IC95%</b>                                            | <b>Valor P</b><br><b>para</b><br><b>interação</b> |
| Todos pacientes                                                  | 18201                            | 212 (1,27)                                                   | 265 (1,60)       |  | 0,39                                              |
| Varfarina/AVK prévio                                             |                                  |                                                              |                  |                                                                                       |                                                   |
| Experiente                                                       | 10401                            | 102 (1,1)                                                    | 138 (1,5)        |  |                                                   |
| Virgem                                                           | 7800                             | 110 (1,5)                                                    | 127 (1,8)        |  |                                                   |
| Idade                                                            |                                  |                                                              |                  |                                                                                       | 0,12                                              |
| < 65 anos                                                        | 5471                             | 51 (1,0)                                                     | 44 (0,9)         |  |                                                   |
| ≥ 65 anos                                                        | 7052                             | 82 (1,3)                                                     | 112 (1,7)        |  |                                                   |
| ≥ 75 anos                                                        | 5678                             | 79 (1,6)                                                     | 109 (2,2)        |  |                                                   |
| Sexo                                                             |                                  |                                                              |                  |                                                                                       | 0,60                                              |
| Masculino                                                        | 11785                            | 132 (1,2)                                                    | 160 (1,5)        |  |                                                   |
| Feminino                                                         | 6416                             | 80 (1,4)                                                     | 105 (1,8)        |  |                                                   |
| Peso                                                             |                                  |                                                              |                  |                                                                                       | 0,26                                              |
| ≤ 60 kg                                                          | 1985                             | 34 (2,0)                                                     | 52 (3,2)         |  |                                                   |
| > 60 kg                                                          | 16154                            | 177 (1,2)                                                    | 212 (1,4)        |  |                                                   |

|                             |       |           |           |      |
|-----------------------------|-------|-----------|-----------|------|
| Tipo de fibrilação atrial   |       |           |           | 0,70 |
| Permanente/persistente      | 15142 | 191 (1,4) | 235 (1,7) |      |
| Paroxística                 | 2786  | 21 (0,8)  | 30 (1,1)  |      |
| AVC ou TIA anterior         |       |           |           | 0,71 |
| Sim                         | 3436  | 73 (2,5)  | 98(3,2)   |      |
| Não                         | 14765 | 139 (1,0) | 167 (1,2) |      |
| Diabetes mellitus           |       |           |           | 0,71 |
| Sim                         | 4347  | 57 (1,4)  | 75 (1,9)  |      |
| Não                         | 13654 | 155 (1,2) | 190 (1,5) |      |
| Insuficiência cardíaca      |       |           |           | 0,50 |
| Sim                         | 5541  | 70 (1,4)  | 79 (1,6)  |      |
| Não                         | 12660 | 142 (1,2) | 186 (1,6) |      |
| Escore CHADS                |       |           |           | 0,45 |
| ≤ 1                         | 6183  | 44 (0,7)  | 51 (0,9)  |      |
| = 2                         | 6516  | 74 (1,2)  | 82 (1,4)  |      |
| ≥ 3                         | 5502  | 94 (1,9)  | 132 (2,8) |      |
| Grau de insuficiência renal |       |           |           | 0,72 |
| Grave ou moderada           | 3017  | 54 (2,1)  | 69 (2,7)  |      |
| Leve                        | 7587  | 87 (1,2)  | 116 (1,7) |      |
| Normal                      | 7518  | 70 (1,0)  | 79 (1,1)  |      |
| Dose de apixabana           |       |           |           | 0,22 |
| 2,5 mg 2 x dia ou placebo   | 831   | 12 (1,7)  | 22 (3,3)  |      |
| 5 mg 2x dia ou placebo      | 17370 | 200 (1,3) | 243 (1,5) |      |
| Região geográfica           |       |           |           | 0,44 |
| América do Norte            | 4474  | 42 (1,0)  | 56 (1,3)  |      |
| América Latina              | 3468  | 43 (1,4)  | 52 (1,8)  |      |
| Europa                      | 7343  | 75 (1,1)  | 77 (1,1)  |      |
| Ásia/Pacífico               | 2916  | 52 (2,0)  | 80 (3,1)  |      |
| Aspirina na randomização    |       |           |           | 0,44 |
| Sim                         | 5632  | 70 (1,3)  | 94 (1,9)  |      |
| Não                         | 12569 | 142 (1,2) | 171 (1,5) |      |

← Apixabana melhor      Varfarina melhor →

| <b>B. Sangramento maior</b> |                 |                              |            |                            |                        |
|-----------------------------|-----------------|------------------------------|------------|----------------------------|------------------------|
| Subgrupo                    | Nº de pacientes | Apixabana                    | Varfarina  | Índice de risco com IC 95% | Valor P para interação |
|                             |                 | <i>nºeventos (% por ano)</i> |            |                            |                        |
| Todos pacientes             | 18140           | 327 (2,13)                   | 462 (3,09) |                            | 0,50                   |
| Varfarina/AVK prévio        |                 |                              |            |                            |                        |
| Experiente                  | 10376           | 185 (2,1)                    | 274 (3,2)  |                            |                        |
| Virgem                      | 7764            | 142 (2,2)                    | 188 (3,0)  |                            |                        |
| Idade                       |                 |                              |            |                            | 0,34                   |
| < 65 anos                   | 5455            | 56 (1,2)                     | 72 (1,5)   |                            |                        |
| ≥ 65 anos                   | 7030            | 120 (2,0)                    | 166 (2,8)  |                            |                        |
| ≥ 75 anos                   | 5655            | 151 (3,3)                    | 224 (5,2)  |                            |                        |
| Sexo                        |                 |                              |            |                            | 0,08                   |
| Masculino                   | 11747           | 225 (2,3)                    | 294 (3,0)  |                            |                        |
| Feminino                    | 6393            | 102 (1,9)                    | 168 (3,3)  |                            |                        |
| Peso                        |                 |                              |            |                            | 0,72                   |
| ≤ 60 kg                     | 1978            | 36 (2,3)                     | 62 (4,3)   |                            |                        |
| > 60 kg                     | 16102           | 290 (2,1)                    | 398 (3,0)  |                            |                        |
| Tipo de fibrilação atrial   |                 |                              |            |                            | 0,75                   |
| Permanente/persistente      | 15361           | 283 (2,2)                    | 402 (3,2)  |                            |                        |

|                             |       |           |           |       |
|-----------------------------|-------|-----------|-----------|-------|
| Paroxística                 | 2776  | 44 (1,9)  | 60 (2,6)  |       |
| AVC ou TIA anterior         |       |           |           | 0,71  |
| Sim                         | 3422  | 77 (2,8)  | 106 (3,9) |       |
| Não                         | 14718 | 250 (2,0) | 356 (2,9) |       |
| Diabetes mellitus           |       |           |           | 0,003 |
| Sim                         | 4526  | 112 (3,0) | 114 (3,1) |       |
| Não                         | 13614 | 215 (1,9) | 348 (3,1) |       |
| Insuficiência cardíaca      |       |           |           | 0,30  |
| Sim                         | 5527  | 87 (1,9)  | 137 (3,1) |       |
| Não                         | 12613 | 240 (2,2) | 325 (3,1) |       |
| Escore CHADS                |       |           |           | 0,45  |
| ≤ 1                         | 6169  | 75 (1,4)  | 126 (2,3) |       |
| = 2                         | 6492  | 125 (2,3) | 163 (3,0) |       |
| ≥ 3                         | 5479  | 126 (2,9) | 173 (4,2) |       |
| Grau de insuficiência renal |       |           |           | 0,57  |
| Grave ou moderada           | 3005  | 72 (3,2)  | 142 (6,4) |       |
| Leve                        | 7565  | 157 (2,5) | 199 (3,2) |       |
| Normal                      | 7496  | 96 (1,5)  | 119 (1,8) |       |
| Dose de apixabano           |       |           |           | 0,21  |
| 2,5 mg 2 x dia ou placebo   | 826   | 20 (3,3)  | 37 (6,7)  |       |
| 5 mg 2x dia ou placebo      | 17314 | 307 (2,1) | 425 (3,0) |       |
| Região geográfica           |       |           |           | 0,21  |
| América do Norte            | 4463  | 106 (2,8) | 137 (3,6) |       |
| América Latina              | 3460  | 60 (2,1)  | 94 (3,5)  |       |
| Europa                      | 7313  | 110 (1,7) | 135 (2,2) |       |
| Ásia/Pacífico               | 2904  | 51 (2,1)  | 96 (4,1)  |       |
| Aspirina na randomização    |       |           |           | 0,40  |
| Sim                         | 5608  | 129 (2,7) | 164 (3,7) |       |
| Não                         | 12532 | 198 (1,9) | 298 (2,8) |       |

Apixabana  
melhor      Varfarin  
a melhor

Figura 4: Taxas de Risco de Ocorrência de AVC e Embolia Sistêmica (A) e Sangramento (B) em Relação às Características Basais dos Grupos – AVERROES

| A. Desfecho primario de eficácia: AVC e embolia sistêmica |                 |                                         |            |                                                                                       |                              |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Subgrupo                                                  | Nº de pacientes | Apixaban<br>a<br>nº eventos (% por ano) | Varfarina  | Índice de risco com IC<br>95%                                                         | Valor P<br>para<br>interação |
| Todos pacientes                                           | 5598            | 51 (1,62)                               | 113 (3,63) |  | 0,14                         |
| Varfarina/AVK não adeq.                                   |                 |                                         |            |  |                              |
| Demonstrado                                               | 2215            | 17 (1,4)                                | 52 (4,2)   |  | 0,11                         |
| Esperado                                                  | 3383            | 34 (1,8)                                | 61 (3,3)   |  |                              |
| Idade                                                     |                 |                                         |            |  |                              |
| < 65 anos                                                 | 1720            | 7 (0,7)                                 | 19 (1,9)   |  | 0,43                         |
| ≥ 65 a < 75 anos                                          | 1987            | 24 (2,0)                                | 29 (2,8)   |  |                              |
| ≥ 75 anos                                                 | 1891            | 20 (2,0)                                | 65 (6,0)   |  |                              |
| Sexo                                                      |                 |                                         |            |  | 0,43                         |
| Masculino                                                 | 3277            | 26 (1,4)                                | 49 (2,7)   |  |                              |
| Feminino                                                  | 2321            | 25 (1,9)                                | 64 (4,9)   |  | 0,02                         |
| Peso                                                      |                 |                                         |            |  |                              |

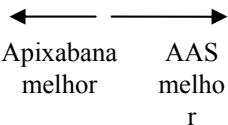
|                             |      |          |           |      |
|-----------------------------|------|----------|-----------|------|
| ≤ 60 kg                     | 881  | 18 (3,9) | 20 (4,6)  | 0,18 |
| > 60 kg                     | 4715 | 33 (1,2) | 93 (3,5)  |      |
| AVC ou AIT anterior         |      |          |           | 0,17 |
| Sim                         | 764  | 10 (2,5) | 33 (8,3)  |      |
| Não                         | 4834 | 41 (1,5) | 80 (3,0)  | 0,52 |
| Diabetes mellitus           |      |          |           |      |
| Sim                         | 1095 | 14 (2,4) | 22 (3,5)  | 0,41 |
| Não                         | 4503 | 37 (1,4) | 91 (3,7)  |      |
| Insuficiência cardíaca      |      |          |           | 0,31 |
| Sim                         | 1810 | 19 (1,8) | 35 (3,5)  |      |
| Não                         | 3788 | 32 (1,5) | 78 (3,7)  | 0,37 |
| Escore CHADS2               |      |          |           |      |
| ≤ 1                         | 2142 | 12 (1,0) | 19 (1,6)  | 0,09 |
| = 2                         | 1973 | 23 (2,0) | 43 (4,0)  |      |
| ≥ 3                         | 1483 | 16 (2,1) | 51 (6,0)  | 0,37 |
| Grau de insuficiência renal |      |          |           |      |
| Grave ou moderada           | 1084 | 13 (2,3) | 32 (5,6)  | 0,37 |
| Leve                        | 2149 | 22 (1,8) | 58 (5,0)  |      |
| Normal                      | 1878 | 12 (1,1) | 16 (1,5)  | 0,37 |
| Dose de apixabana           |      |          |           |      |
| 2,5 mg 2 x dia ou placebo   | 361  | 3 (1,6)  | 12 (6,2)  | 0,37 |
| 5 mg 2x dia ou placebo      | 5237 | 48 (1,6) | 101 (3,5) |      |
| Região geográfica           |      |          |           | 0,09 |
| América do Norte            | 804  | 5 (0,9)  | 18 (3,4)  |      |
| América Latina              | 1185 | 8 (1,3)  | 31 (5,1)  | 0,09 |
| Europa                      | 2507 | 23 (1,6) | 46 (3,2)  |      |
| Ásia/Pacífico               | 1102 | 15 (2,9) | 18 (3,4)  |      |

Apixabana  
melhor

AAS  
melho  
r

| <b>B. Sangramento maior</b> |                 |                                    |           |                               |                              |
|-----------------------------|-----------------|------------------------------------|-----------|-------------------------------|------------------------------|
| Subgrupo                    | Nº de pacientes | Apixabana<br>nºeventos (% por ano) | Varfarina | Índice de risco com<br>IC 95% | Valor P<br>para<br>interação |
| Todos pacientes             | 5578            | 45 (1,41)                          | 29 (0,92) |                               | 0,97                         |
| Varfarina/AVK não adeq.     |                 |                                    |           |                               |                              |
| Demonstrado                 | 2207            | 23 (1,8)                           | 15 (1,2)  |                               | 1,00                         |
| Esperado                    | 3371            | 22 (1,1)                           | 14 (0,7)  |                               |                              |
| Idade                       |                 |                                    |           |                               | 0,59                         |
| < 65 anos                   | 1717            | 8 (0,8)                            | 5 (0,5)   |                               |                              |
| ≥ 65 a < 75 anos            | 1979            | 11 (0,9)                           | 6 (0,6)   |                               |                              |
| ≥ 75 anos                   | 1882            | 26 (2,7)                           | 18 (1,7)  |                               | 0,55                         |
| Sexo                        |                 |                                    |           |                               |                              |
| Masculino                   | 3269            | 27 (1,4)                           | 19 (1,0)  |                               | 0,55                         |
| Feminino                    | 2309            | 18 (1,4)                           | 10 (0,8)  |                               |                              |
| Peso                        |                 |                                    |           |                               | 0,55                         |
| ≤ 60 kg                     | 876             | 9 (1,9)                            | 4 (0,9)   |                               |                              |
| > 60 kg                     | 4701            | 36 (1,3)                           | 25 (0,9)  |                               |                              |

|                             |      |          |          |      |
|-----------------------------|------|----------|----------|------|
| AVC ou AIT anterior         |      |          |          | 0,15 |
| Sim                         | 763  | 15 (3,6) | 5 (1,2)  |      |
| Não                         | 4815 | 30 (1,1) | 24 (0,9) |      |
| Diabetes mellitus           |      |          |          | 0,93 |
| Sim                         | 1092 | 10 (1,7) | 7 (1,1)  |      |
| Não                         | 4486 | 35 (1,4) | 22 (0,9) |      |
| Insuficiência cardíaca      |      |          |          | 0,13 |
| Sim                         | 1803 | 13 (1,2) | 13 (1,3) |      |
| Não                         | 3775 | 32 (1,5) | 16 (0,8) |      |
| Escore CHADS2               |      |          |          | 0,39 |
| ≤ 1                         | 2133 | 7 (0,6)  | 4 (0,3)  |      |
| = 2                         | 1967 | 15 (1,3) | 13 (1,2) |      |
| ≥ 3                         | 1478 | 23 (3,0) | 12 (1,4) |      |
| Grau de insuficiência renal |      |          |          | 0,25 |
| Grave ou moderada           | 1080 | 20 (3,5) | 9 (1,6)  |      |
| Leve                        | 2140 | 12 (1,0) | 13 (1,1) |      |
| Normal                      | 1872 | 8 (0,7)  | 4 (0,4)  |      |
| Dose de apixabana           |      |          |          | 0,34 |
| 2,5 mg 2 x dia ou placebo   | 360  | 8 (4,5)  | 3 (1,6)  |      |
| 5 mg 2x dia ou placebo      | 3218 | 37 (1,2) | 26 (0,9) |      |
| Região geográfica           |      |          |          | 0,54 |
| América do Norte            | 800  | 9 (1,8)  | 5 (1,0)  |      |
| América Latina              | 1184 | 9 (1,4)  | 5 (0,8)  |      |
| Europa                      | 2498 | 20 (1,4) | 10 (0,7) |      |
| Ásia/Pacífico               | 1096 | 7 (1,3)  | 9 (1,6)  |      |



Apixabana melhor      AAS melhor  
r

### **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 é evidente pela redução na atividade da enzima do Fator Xa no ensaio de Heparina Rotachrom<sup>®</sup> cromogênico. 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 e a precisão do ensaio Rotachrom<sup>®</sup> está bem dentro dos limites aceitáveis para o uso em laboratório clínico. 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 atividade anti-FXa prevista no pico e vale no estado de equilíbrio, com a administração de apixabana 2,5 mg duas vezes ao dia em pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho, são 1,3 UI/mL (percentil 5/95, 0,67-2,4 UI/mL) e 0,84 UI/mL (percentil 5/95, 0,37-1,8 UI/mL), respectivamente, demonstrando uma variação na atividade anti-FXa inferior a 1,6 vezes no pico-ao-vale, durante o intervalo entre as doses.

Com base nos resultados da análise da farmacocinética/farmacodinâmica da população em pacientes com fibrilação atrial, a atividade anti-FXa mediana (5º - 95º percentil) prevista no pico e vale no estado de equilíbrio com apixabana 5 mg duas vezes ao dia são 2,55 (1,36-4,79) UI/mL e 1,54 (0,61-3,43) UI/mL, respectivamente. Em pacientes que estão de acordo com o critério para redução de dose para 2,5 mg duas vezes ao dia, os valores estimados do pico e vale correspondentes são 1,84 (1,02-3,29) UI/mL e 1,18 (0,51-2,42) UI/mL, respectivamente.

Embora o tratamento com apixabana não exija o monitoramento rotineiro da exposição, o ensaio Rotachrom<sup>®</sup> anti-FXa pode ser útil em situações onde o conhecimento da exposição de apixabana pode auxiliar em decisões clínicas.

#### **Mecanismo de ação**

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

#### **Propriedades farmacocinéticas**

##### Absorção

A biodisponibilidade absoluta da apixabana é de cerca de 50% para doses de até 10 mg. A apixabana é rapidamente absorvida com concentração máxima (C<sub>máx</sub>) de 3 a 4 horas após a ingestão do comprimido. A administração com alimentos não afeta a C<sub>máx</sub> ou a AUC da apixabana na dose de 10 mg. A apixabana pode ser administrada com ou sem alimentos. A apixabana demonstrou

farmacocinética linear com aumentos proporcionais na exposição para doses orais de até 10 mg. A apixabana apresenta absorção limitada com biodisponibilidade diminuída com doses  $\geq 25$  mg. Os parâmetros de exposição da apixabana apresentam variabilidade baixa a moderada refletida por uma variabilidade intra-indivíduo e inter-indivíduo de  $\sim 20\%$  CV e  $\sim 30\%$  CV, respectivamente.

#### Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas em humanos é de aproximadamente 87%. O volume de distribuição (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 dados limitados 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 saudáveis 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 saudáveis. 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 ELIQUIS 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.

#### 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 1 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 1. 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 2 ou 3 foi coerente com o estabelecido em indivíduos saudáveis.

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

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

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

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

Em caso de complicações hemorrágicas, o tratamento com ELIQUIS 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 ELIQUIS, 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 ELIQUIS. Atualmente, não há experiência com o uso do fator recombinante VIIa em indivíduos que receberam apixabana.

##### **Descontinuação temporária de ELIQUIS**

Descontinuar anticoagulantes, incluindo ELIQUIS, 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 ELIQUIS 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 dados limitados 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 há dados limitados 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,

ELIQUIS como monoterapia ou combinado com ácido acetilsalicílico (AAS) deve ser administrado com cautela nestes pacientes devido ao risco potencialmente maior de sangramento (vide item 3. Características Farmacológicas e item 8. Posologia e Modo de Usar).

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com a insuficiência renal leve ou moderada (vide item 3. Características Farmacológicas).

#### **Insuficiência hepática**

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

ELIQUIS não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 3. Características Farmacológicas).

ELIQUIS 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 inibidores tanto do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) quanto da glicoproteína P (gpP)**

ELIQUIS pode ser usado com cautela 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).

A administração de inibidores potentes de ambos CYP3A4 e gpP não é recomendado em pacientes submetidos à artroplastia eletiva de joelho ou quadril.

Inibidores potentes de CYP3A4 e gpP podem ser administrados com precaução em pacientes com fibrilação atrial não-valvular.

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 indutores tanto do CYP3A4 quanto da gpP**

O uso concomitante de ELIQUIS 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. Deve-se ter cautela na co-administração de ELIQUIS 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 ELIQUIS 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 ELIQUIS 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 ELIQUIS. Em um estudo clínico de pacientes com fibrilação atrial, o uso concomitante de AAS aumentou o principal risco de sangramento com apixabana de 1,8% por ano para 3,4% por ano e aumentou o risco de sangramento com varfarina de 2,7% por ano para 4,6% por ano. Neste ensaio clínico houve uso limitado (2,3%) de tratamento antiplaquetário duplo concomitante com apixabana.

Em um ensaio clínico com pacientes com alto risco pós síndrome coronariana aguda, 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 ELIQUIS. 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 trombopprofilaxia.

### **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, ELIQUIS não é recomendado para esses pacientes.

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

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

### **Informações sobre os excipientes**

#### **ELIQUIS contém LACTOSE.**

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

### **Uso durante a Gravidez**

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

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

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

### **Uso durante a Lactação**

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

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

### **Fertilidade**

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

### **Uso em crianças**

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

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

ELIQUIS 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 co-administração 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 C<sub>máx</sub> de apixabana. Não é necessário ajuste de dose para a apixabana quando em uso concomitante com cetoconazol. Entretanto, seu uso deve ser realizado com cautela em 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).

Inibidores potentes de CYP3A4 e gpP podem ser administrados com precaução em pacientes com fibrilação atrial não-valvular.

Espera-se que substâncias ativas não consideradas inibidores potentes de ambos CYP3A4 e gpP (por exemplo: diltiazem, naproxeno, amiodarona, verapamil, quinidina) causem um aumento das concentrações plasmáticas de apixabana em menor grau. O diltiazem (360 mg uma vez por dia), por exemplo, é considerado um inibidor moderado de CYP3A4 e um inibidor fraco de gpP, levando a um aumento de 1,4 vezes em média na AUC da apixabana e um aumento de 1,3 vezes na C<sub>máx</sub>. 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 C<sub>máx</sub> da apixabana, respectivamente. Nenhum ajuste de dose da apixabana é necessário quando co-administrada com inibidores pouco potentes de CYP3A4 e/ou gpP.

#### Indutores do CYP3A4 e gpP

A co-administração de apixabana com rifampicina, um indutor potente tanto de CYP3A4 quanto de gpP, levou a uma diminuição de aproximadamente 54% e 42% em média na AUC e na C<sub>máx</sub> de apixabana, respectivamente. O uso concomitante de apixabana com outros indutores potentes de CYP3A4 e de gpP (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou erva de São João) também podem levar a uma redução na concentração plasmática de apixabana. Nenhum ajuste de dose de apixabana é necessário durante o tratamento concomitante com tais agentes, no entanto indutores potentes tanto de CYP3A4 quanto de gpP devem ser co-administrados 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 co-administrada com ácido acetilsalicílico 325 mg uma vez por dia.

A apixabana quando co-administrada com clopidogrel (75 mg uma vez por dia) ou com a combinação de 75 mg de clopidogrel e 162 mg ácido acetilsalicílico uma vez por dia nos estudos fase 1, não mostrou um aumento relevante no tempo de sangramento, inibição da agregação plaquetária, ou prolongamento nos testes de coagulação (TP, RNI e TTPA) quando comparado com a administração dos agentes antiplaquetários sem apixabana.

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

Apesar desses achados, ELIQUIS deve ser usado com cautela quando administrado concomitantemente com AINEs (incluindo ácido acetilsalicílico) porque estes medicamentos normalmente aumentam o risco de sangramento.

Agentes relacionados com sangramentos graves não são recomendados concomitantemente com ELIQUIS, 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, tienopiridinas (por exemplo, clopidogrel), 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).

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 ELIQUIS (vide item 5. Advertências e Precauções).

#### Outras terapias concomitantes

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

#### Parâmetros laboratoriais

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

#### Pacientes pediátricos

Os estudos de interação foram realizados somente em adultos.

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

Estudos *in vitro* com apixabana não demonstraram efeitos inibitórios sobre a atividade do CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) e mostraram efeito inibitório fraco sobre a atividade da CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) 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  $20 \mu M$ . Portanto, a apixabana não deve alterar o *clearance* metabólico de fármacos co-administrados que são metabolizados por estas enzimas. A apixabana não é um inibidor significativo de gpP.

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

- **digoxina:** a co-administração de apixabana (20 mg uma vez por dia) com digoxina (0,25 mg uma vez por dia), um substrato de gpP, não afetou a AUC ou a  $C_{máx}$  da digoxina. Portanto, a apixabana não inibe o transporte de substratos de gpP.

- **naproxeno:** a co-administração de dose única de apixabana (10 mg) com naproxeno (500 mg), um AINE comumente usado, não tem qualquer efeito sobre a AUC e  $C_{máx}$  do naproxeno.

- **atenolol:** a co-administração 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 físicas e organolépticas:

Comprimidos de 2,5 mg: comprimidos revestidos amarelos, redondos, biconvexos com “893” gravado de um lado e “2½” do outro lado.

Comprimidos de 5 mg: comprimidos revestidos rosas, ovais, biconvexos com “894” 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**

ELIQUIS deve ser utilizado por via oral, engolido com água, com ou sem alimentos.

Para segurança e eficácia desta apresentação, ELIQUIS não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

### **Uso em Adultos**

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

A dose recomendada de ELIQUIS é de 2,5 mg duas vezes ao dia, por via oral. A dose inicial deve ser tomada 12 a 24 horas após a cirurgia.

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

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

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

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

A dose recomendada de ELIQUIS 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  $\geq 80$  anos, peso corporal  $\leq 60$  kg ou creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromoles/L), a dose recomendada de ELIQUIS é de 2,5 mg duas vezes ao dia.

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

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

### **Uso em Pacientes 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).

### **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 a 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, ELIQUIS 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 dados clínicos limitados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para estes pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

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

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

### **Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática**

ELIQUIS 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).

ELIQUIS não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

ELIQUIS 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  $> 2 \times$  LSN) ou bilirrubinas totais  $\geq 1,5 \times$  LSN foram excluídos dos ensaios clínicos. Portanto, ELIQUIS 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 ELIQUIS.

### **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 ELIQUIS (e vice-versa) pode ser feita na próxima dose agendada.

### **Convertendo de ou para varfarina ou outros antagonistas de vitamina K**

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

### **Cirurgia e procedimentos invasivos**

ELIQUIS deve ser descontinuado pelo menos 48 horas antes de cirurgia eletiva ou procedimentos invasivos com risco moderado ou alto de sangramento inaceitável ou clinicamente significativo. ELIQUIS 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.

### **Descontinuação temporária de ELIQUIS**

Descontinuar anticoagulantes, incluindo ELIQUIS, 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 ELIQUIS precisar ser descontinuada por qualquer motivo, reinicie a terapia o mais breve possível.

### **Dose Esquecida**

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

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Experiência clínica**

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

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

No total, 11% dos pacientes tratados com 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia apresentaram reações adversas. Assim como com outros anticoagulantes, pode ocorrer sangramento durante o tratamento com apixabana na presença de fatores de risco associados, tais como lesões orgânicas susceptíveis a sangrar. Reações adversas comuns foram anemia, hemorragia, contusão e náusea. A incidência global

de reações adversas como sangramento, anemia e anormalidades das transaminases (por exemplo, os níveis de alanina aminotransferase) foram numericamente menores em pacientes tratados com apixabana quando comparado com pacientes recebendo enoxaparina na fase II e III dos estudos envolvendo pacientes que foram submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho. As reações adversas devem ser interpretadas dentro do contexto cirúrgico.

Como acontece com qualquer anticoagulante, o uso de ELIQUIS 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 9 baseados na classificação por sistema orgânico (MedDRA) e por frequência.

Tabela 9: Reações adversas em pacientes no pós-cirúrgico ortopédico

| Comum<br>( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )                                                             | Incomum<br>( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )                                                                                                                                                                                                                                                                  | Raro<br>( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Sangue e Sistema Linfático</b>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
| anemia (incluindo anemia pós-operatória e hemorrágica e os respectivos parâmetros laboratoriais) | trombocitopenia (incluindo diminuição da contagem de plaquetas)                                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
| <b>Sistema imunológico</b>                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
|                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | hipersensibilidade                                   |
| <b>Ocular</b>                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
|                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival) |
| <b>Vascular</b>                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
| hemorragia (incluindo hematoma e hemorragia vaginal e uretral)                                   | hipotensão (incluindo hipotensão durante o procedimento cirúrgico)                                                                                                                                                                                                                                         |                                                      |
| <b>Respiratório, torácico e mediastinal</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
|                                                                                                  | epistaxe                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | hemoptise                                            |
| <b>Gastrointestinal</b>                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
| náusea                                                                                           | hemorragia gastrointestinal (incluindo hematêmese e melena), hematoquezia                                                                                                                                                                                                                                  | hemorragia retal, sangramento gengival               |
| <b>Hepatobiliar</b>                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
|                                                                                                  | aumentos das transaminases (incluindo a alanina aminotransferase aumentada e alanina aminotransferase anormal), aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama-glutamilttransferase, testes anormais da função hepática, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da bilirrubina sanguínea |                                                      |
| <b>Músculo-esquelético e tecido conjuntivo</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |

| Comum<br>( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )                      | Incomum<br>( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )                                                                                                                                                                                                                                         | Raro<br>( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ) |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                   | hemorragia muscular                       |
| <b>Renal e urinário</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                           |
|                                                           | hematúria (incluindo parâmetros laboratoriais respectivos)                                                                                                                                                                                                                        |                                           |
| <b>Complicações de procedimento, lesões e intoxicação</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                           |
| equimose                                                  | hemorragia pós-procedimento (incluindo hematoma pós-procedimento, hemorragia da ferida, hematoma no local da punção no vaso e hemorragia no local do cateter), secreção na ferida, hemorragia no local da incisão (incluindo hematoma no local da incisão), hemorragia operatória |                                           |

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

A segurança de apixabana foi avaliada nos estudos ARISTOTLE e AVERROES, incluindo 11284 pacientes expostos a 5 mg de apixabana duas vezes ao dia e 602 pacientes expostos a 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia. As exposições a apixabana foram  $\geq 12$  meses para 9375 pacientes e  $\geq 24$  meses para 3369 pacientes nos dois estudos. No estudo ARISTOTLE, a duração média da exposição foi de 89,2 semanas com apixabana e 87,5 semanas com varfarina; o total de pacientes-anos para a exposição foi de 15534 com apixabana e 15184 com varfarina. No AVERROES, a duração média da exposição foi de aproximadamente 59 semanas em ambos os grupos de tratamento; o total de pacientes-anos para a exposição foi de 3193 com apixabana e 3150 com 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 10 por classificação por sistema orgânico (MedDRA) e por frequência. As indicações de frequência na Tabela 10 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 10: Reações adversas emergentes do tratamento em pacientes com fibrilação atrial não-valvular

| Comum<br>( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ) | Incomum<br>( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )                                                                                           | Raro<br>( $\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$ ) |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Sistema imunológico</b>           |                                                                                                                                     |                                            |
|                                      | Hipersensibilidade (incluindo hipersensibilidade medicamentosa, como <i>rash</i> cutâneo e reação anafilática, como edema alérgico) |                                            |
| <b>Sistema nervoso</b>               |                                                                                                                                     |                                            |

| Comum<br>( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )                                                                | Incomum<br>( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )                                                                                                           | Raro<br>( $\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$ )                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                     | Hemorragia cerebral, outras hemorragias intracranianas ou intraespinhais (incluindo hematoma subdural, hemorragia subaracnoide e hematoma espinhal) |                                                                                                                      |
| <b>Ocular</b>                                                                                       |                                                                                                                                                     |                                                                                                                      |
| Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival)                                                |                                                                                                                                                     |                                                                                                                      |
| <b>Vascular</b>                                                                                     |                                                                                                                                                     |                                                                                                                      |
| Outras hemorragias, hematoma                                                                        | Hemorragia intra-abdominal                                                                                                                          |                                                                                                                      |
| <b>Respiratório, torácico e do mediastino</b>                                                       |                                                                                                                                                     |                                                                                                                      |
| Epistaxe                                                                                            | Hemoptise                                                                                                                                           | Hemorragia do trato respiratório (incluindo hemorragia alveolar pulmonar, hemorragia laríngea e hemorragia faríngea) |
| <b>Gastrointestinal</b>                                                                             |                                                                                                                                                     |                                                                                                                      |
| Hemorragia gastrointestinal (incluindo hematemese e melena), hemorragia retal, sangramento gengival | Hemorragia hemorroidária, hematoquezia, hemorragia bucal                                                                                            | Hemorragia retroperitoneal                                                                                           |
| <b>Renal e urinário</b>                                                                             |                                                                                                                                                     |                                                                                                                      |
| Hematúria                                                                                           |                                                                                                                                                     |                                                                                                                      |
| <b>Reprodutivo e das mamas</b>                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                                                      |
|                                                                                                     | Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital                                                                                                   |                                                                                                                      |
| <b>Geral e condições do local de aplicação</b>                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                                                      |
|                                                                                                     | Sangramento no local de aplicação                                                                                                                   |                                                                                                                      |
| <b>Laboratorial</b>                                                                                 |                                                                                                                                                     |                                                                                                                      |
|                                                                                                     | Sangue oculto positivo                                                                                                                              |                                                                                                                      |
| <b>Feridas, intoxicações e complicações relacionadas ao procedimento</b>                            |                                                                                                                                                     |                                                                                                                      |
| Contusão                                                                                            | Hemorragia traumática, hemorragia pós-procedimento, hemorragia do local de incisão                                                                  |                                                                                                                      |

**Atenção:** este produto é um medicamento novo e que possui nova indicação terapêutica e nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

#### **10. SUPERDOSE**

Não há antídoto para o ELIQUIS. A superdose com ELIQUIS 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 C<sub>máx</sub>. A meia-vida média da apixabana diminuiu de 13,4 horas quando foi administrada apenas apixabana para 5,3 horas e 4,9 horas, respectivamente, quando carvão ativado foi administrado 2 e 6 horas após a apixabana. Portanto, a administração de carvão ativado pode ser útil no gerenciamento de superdose com a apixabana ou ingestão acidental.

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

Reg. MS - 1.0180.0400

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

**Fabricado por:**

Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company

State Road 3, Km 77,5

Humacao – Porto Rico

**Embalado por:**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Loc. Fontana Del Ceraso

Anagni (Frosinone) – Itália

**Importado por:**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

Rua Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antônio – São Paulo – SP

CNPJ 56.998.982/0001-07



**Venda sob prescrição médica.**



### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA - ELIQUIS

| Dados da submissão eletrônica |                   |                                                       | Dados da petição/notificação que altera bula |                   |                                                |                   | Dados das alterações de bulas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |                             |
|-------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|
| Data do expediente            | No. do expediente | Assunto                                               | Data do expediente                           | No. do expediente | Assunto                                        | Data da aprovação | Itens de bula                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas  |
| 17/04/2013                    | 294262/13-3       | Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12         |                                              |                   |                                                |                   | <b>Bula do Paciente:</b><br>- 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>- 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>- 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>- 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  | Comprimidos de 2,5 mg       |
|                               |                   |                                                       |                                              |                   |                                                |                   | <b>Bula do Profissional de Saúde:</b><br>- 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>- 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>- 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS<br>- 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR<br>- 10. SUPERDOSE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | VP/VPS           |                             |
| 11/07/2013                    | 559459/13-6       | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/12/2011                                   | 0762602/11-9      | Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País | 05/07/2013        | <b>Bula do Paciente</b><br>-APRESENTAÇÃO<br>-COMPOSIÇÃO<br>- 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?<br>- 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?<br>- 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>- 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>-5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?<br>- 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>- 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>-8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br>- 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? |                  | Comprimidos de 2,5 mg e 5mg |
|                               |                   |                                                       | 24/01/2012                                   | 0067954/12-2      | Inclusão de Nova Concentração no País          | 01/07/2013        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | VP/VPS           |                             |

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA - ELIQUIS

|            |              |                                                                                              |            |              |                                                   |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |                                |
|------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|---------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------|
|            |              |                                                                                              |            |              |                                                   |            | <b>Bula do Profissional de Saúde</b><br><br>-APRESENTAÇÃO<br>-COMPOSIÇÃO<br>1. INDICAÇÕES<br>- 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA<br>- 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>- 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>- 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS<br>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO<br>- 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR<br>- 9. REAÇÕES ADVERSAS<br>- 10. SUPERDOSE |        |                                |
| 10/12/2013 | 1039510/13-5 | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Notificação de<br>Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | 02/07/2012 | 0549166/12-5 | Alteração na<br>AFE -<br>REDUÇÃO DE<br>ATIVIDADES | 30/09/2013 | Dizeres Legais                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | VP/VPS | Comprimidos de 2,5 mg e<br>5mg |
|            |              |                                                                                              | 25/09/2012 | 0784075/12-6 | Alteração na<br>AFE -<br>ENDEREÇO<br>DA SEDE      | 30/09/2013 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |                                |
| 23/04/2015 |              | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Notificação de<br>Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 |            |              |                                                   |            | <b>Bula do Paciente:</b><br><br>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR<br>ESTE MEDICAMENTO?<br><br><b>Bula do Profissional da Saúde:</b><br><br>3. CARACTERÍSTICAS<br>FARMACOLÓGICAS<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR                                                                                                                  | VP/VPS | Comprimidos de 2,5 mg e<br>5mg |