ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eliquis 2,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 2,5 mg de apixabano.

Excipientes com efeito conhecido
Cada comprimido revestido por película de 2,5 mg contém 51,43 mg de lactose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)
Comprimidos redondos, amarelos com a gravação 893 de um dos lados e 2½ no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho.

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Prevenção de TEV: artroplastia eletiva da anca ou joelho
A dose recomendada de apixabano é de 2,5 mg tomada por via oral, duas vezes por dia. A dose inicial deverá ser tomada 12 a 24 horas após a cirurgia.

Os médicos podem considerar os potenciais benefícios da anticoagulação mais precoce para profilaxia de TEV, bem como os riscos da hemorragia após a cirurgia, na decisão quanto ao momento de administração neste período de tempo.

Em doentes submetidos a artroplastia eletiva da anca
A duração recomendada do tratamento é de 32 a 38 dias.

Em doentes submetidos a artroplastia eletiva do joelho
A duração recomendada do tratamento é de 10 a 14 dias.

Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular
A dose recomendada de apixabano é de 5 mg tomada por via oral, duas vezes por dia.

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

A terapia deverá ser continuada a longo prazo.

Tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt)
A dose recomendada de apixabano para o tratamento de TVP aguda e tratamento da EP é 10 mg via oral duas vezes por dia durante os primeiros 7 dias, seguido de 5 mg via oral duas vezes por dia. Segundo as normas de orientação clínica, a terapêutica de curta duração (pelo menos 3 meses) deve basear-se em fatores de risco transitórios (por exemplo, cirurgia recente, trauma, imobilização).

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

Tabela 1:

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

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

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

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

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

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

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

- não é necssário ajuste de dose para a prevanção de TEV, em situação de artroplasia eletiva da anca ou joelho (TEVp), para o tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP e EP (TEVt) recorrentes (ver secção 5.2).

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

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

- apixabano deve ser utilizado com precaução para a prevenção de TEV após artroplastia eletiva da anca ou joelho (TEVp), para o tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt);

- para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular, deve ser administrada aos doentes uma dose mais baixa de apixabano de 2,5 mg duas vezes por dia.

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

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

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

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

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

Peso corporal
Prevenção de TEV e tratamento de TEV – Não é necessário efetuar ajuste da dose (ver secções 4.4 e 5.2).

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

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

Idosos
Prevenção de TEV e tratamento de TEV – Não é necessário efetuar ajuste da dose (ver secções 4.4 e 5.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

População pediátrica
A segurança e eficácia de Eliquis em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

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

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

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

Interação com outros medicamentos que afetam a hemostase
Devido ao maior risco de hemorragia, o tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes é contraindicado (ver secção 4.3).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eliquis deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da cirurgia eletiva ou dos procedimentos invasivos com baixo risco de hemorragia. Estão incluídas intervenções para as quais qualquer hemorragia que ocorra se espera que seja mínima, não crítica na sua localização ou facilmente controlada.

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

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

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

Interrupção temporária
A interrupção de anticoagulantes, incluindo Eliquis, para hemorragia ativa, cirurgia eletiva, ou procedimentos invasivos coloca os doentes em risco aumentado de trombose. Devem ser evitadas

omissões na terapia e se a anticoagulação com Eliquis tiver de ser temporariamente interrompida por qualquer razão, a terapia deve ser reiniciada logo que possível.

Anestesia ou punção espinal/epidural
Quando é utilizada anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) ou punção espinal/epidural, os doentes tratados com fármacos antitrombóticos para prevenção de complicações tromboembólicas, estão em risco de desenvolver hematomas epidurais ou espinais que podem resultar em paralisia prolongada ou permanente. O risco destes acontecimentos pode ser aumentado com a utilização de catéter intravenoso epidural no pós-operatório ou com a utilização concomitante de medicamentos que afetem a hemostase. Os catéteres intravenosos epidurais ou intratecais têm de ser removidos, pelo menos, 5 horas antes da primeira dose de Eliquis. O risco também pode ser aumentado pela punção epidural ou espinal, traumática ou repetida. Os doentes devem ser monitorizados frequentemente quanto a sinais e sintomas de compromisso neurológico (por exemplo, adormecimento ou fraqueza das pernas, disfunção do intestino ou da bexiga). Se for detetado compromisso neurológico, é necessário diagnóstico e tratamento urgentes. Antes de uma intervenção neuroaxial, o médico deverá avaliar o potencial benefício *versus* o risco nos doentes com terapêutica anticoagulante ou nos doentes que irão fazer tratamento com anticoagulantes para tromboprofilaxia.

Não existe experiência clínica sobre o uso de apixabano com catéteres intravenosos intratecais ou epidurais. Caso seja necessário, com base nos dados farmacocinéticos gerais de apixabano, deve decorrer um intervalo de 20-30 horas (i.e., 2 x tempo de semivida) entre a última dose de apixabano e a remoção do catéter e, pelo menos, uma dose deve ser omitida antes da remoção do catéter. A dose seguinte de apixabano pode ser administrada, pelo menos, 5 horas após a remoção do catéter. Como acontece com todos os novos fármacos anticoagulantes, a experiência em caso de bloqueio neuroaxial é limitada, sendo consequentemente recomendada precaução extrema quando se utiliza apixabano em caso de bloqueio neuroaxial.

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

Doentes com cancro ativo
A eficácia e segurança de apixabano no tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt) em doentes com cancro ativo não foi estabelecido.

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

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

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

Doentes idosos
A idade avançada pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 5.2).

Também, a coadministração de Eliquis com ácido acetilsalicílico em doentes idosos deve ser efetuada com precaução devido ao maior risco potencial de hemorragia.

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

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

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

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

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

Interação com inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e da glicoproteína-P (P-gp)
Não é recomendada a utilização de Eliquis nos doentes a receber tratamento sistémico concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 e da P-gp, tais como os antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) e inibidores das proteases do VIH (por exemplo, ritonavir). Estes medicamentos, na presença de fatores adicionais que aumentam a exposição a apixabano (por exemplo, compromisso renal grave), podem aumentar a exposição a apixabano em 2 vezes ou mais (ver secção 4.5).

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

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

- para a prevenção de TEV após artroplastia eletiva da anca ou joelho (TEVp), para prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular e para prevenção de TVP recorrente e EP, apixabano deve ser utilizado com precaução;

- para o tratamento de TVP e tratamento de EP, apixabano não deve ser utilizado uma vez que a eficácia pode estar comprometida.

Cirurgia por fratura da anca
Apixabano não foi estudado em ensaios clínicos com doentes submetidos a cirurgia por fratura da anca, para avaliar a segurança e eficácia nestes doentes. Consequentemente, não é recomendado nestes doentes.

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Indutores da CYP3A4 e da P-gp
A coadministração de apixabano com rifampicina, um indutor potente da CYP3A4 e da P-gp, levou a uma diminuição de aproximadamente 54% e 42% na AUC e C_{max} médias de apixabano, respetivamente. A utilização concomitante de apixabano com outros indutores potentes da CYP3A4 e da P-gp (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão) podem também conduzir a uma redução das concentrações plasmáticas de apixabano. Não é necessário efetuar ajuste da dose de apixabano durante a terapêutica concomitante com estes fármacos, no entanto, em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com indutores potentes de CYP3A4 e P-gp apixabano deve ser utilizado com precaução para a prevenção de TEV após artroplastia eletiva da anca ou joelho, para prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular e para prevenção de TVP recorrente e EP.

Apixabano não é recomendado para o tratamento de TVP e de EP em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com indutores potentes de CYP3A4 e P-gp, uma vez que a eficácia pode estar comprometida (ver secção 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Outras terapêuticas concomitantes
Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas quando apixabano foi coadministrado com atenolol ou famotidina. A coadministração de 10 mg de apixabano com 100 mg de atenolol, não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética de apixabano. Após a administração dos dois medicamentos em simultâneo, a AUC e C_{max} médias de apixabano foram 15% e 18% mais baixas do que quando administrado isoladamente. A administração de 10 mg de apixabano com 40 mg de famotidina não teve efeito na AUC nem na C_{max} de apixabano.

Efeito de apixabano noutros medicamentos
Estudos *in vitro* com apixabano não mostraram efeito inibitório na atividade da CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4 (CI50 > 45 □M) e mostraram um efeito inibitório fraco na atividade da CYP2C19 (CI50 > 20 □M) em concentrações que são significativamente maiores do que os picos das concentrações plasmáticas observadas nos doentes. Apixabano não induziu a CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 numa concentração até 20 □M. Consequentemente, não se espera que apixabano altere a depuração metabólica de fármacos coadministrados que sejam metabolizados por estas enzimas. Apixabano não é um inibidor significativo da P-gp.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
A quantidade de dados sobre a utilização de apixabano em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Apixabano não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação
Desconhece-se se apixabano ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados disponíveis em animais, mostraram excreção de apixabano no leite. No leite de ratos, foi encontrada uma relação elevada entre o leite e o plasma materno (C_{max} cerca de 8, AUC cerca de 30), possivelmente devido ao transporte ativo para o leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos e lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou a interrupção/abstenção da terapêutica com apixabano.

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
A segurança de apixabano foi investigada em 7 estudos clínicos de fase III incluindo mais de 21.000 doentes: mais de 5.000 doentes em estudos sobre TEVp, mais de 11.000 doentes em estudos sobre fibrilhação auricular não valvular e mais de 4.000 doentes em estudos de tratamento da TEV (TEVt), para uma média de exposição total de 20 dias, 1,7 anos e 221 dias, respetivamente (ver secção 5.1).

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

Nos estudos de prevenção de TEV, no total, 11% dos doentes tratados com apixabano 2,5 mg duas vezes por dia tiveram reações adversas. A incidência geral de reações adversas relacionadas com hemorragias com apixabano foi de 10% nos estudos apixabano *versus* enoxaparina.

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

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

Lista tabelar de reações adversas

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

Tabela 2

Classes de sistemas de órgãos	**Prevenção de TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou do joelho (TEVp)**	**Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular, com um ou mais fatores de risco**	**Tratamento de TVP e EP, e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt)**
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Anemia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Trombocitopenia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Doenças do sistema imunitário			
Hipersensibilidade, edema alérgico e anafilaxia	Raros	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Prurido	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes*
Doenças do sistema nervoso			
Hemorragia cerebral†	Desconhecidos	Pouco frequentes	Raros
Afeções oculares			
Hemorragia dos olhos (incluindo hemorragia da conjuntiva)	Raros	Frequentes	Pouco frequentes
Vasculopatias			
Hemorragias, hematoma	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Hipotensão (incluindo hipotensão da intervenção)	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia intra-abdominal	Desconhecidos	Pouco frequentes	Desconhecidos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Epistaxe	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Hemoptise	Raros	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia das vias respiratórias	Desconhecidos	Raros	Raros
Doenças gastrointestinais			
Náuseas	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Hemorragia gastrointestinal	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Hemorragia hemorroidária	Desconhecidos	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia bucal	Desconhecidos	Pouco frequentes	Frequentes
Hematoquezia/fezes sanguinolentas	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia retal, hemorragia gengival	Raros	Frequentes	Frequentes

Classes de sistemas de órgãos	Prevenção de TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou do joelho (TEVp)	Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular, com um ou mais fatores de risco	Tratamento de TVP e EP, e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt)
Hemorragia retroperitoneal	Desconhecidos	Raros	Desconhecidos
Afeções hepatobiliares			
Prova da função hepática anormal, aspartato aminotransferase aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, bilirrubinemia aumentada	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Gama-glutamiltransferase aumentada	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Alanina aminotransferase aumentada	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupção cutânea	Desconhecidos	Pouco frequentes	Frequentes
Alopécia	Raros	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Hemorragia muscular	Raros	Raros	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias			
Hematúria	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Doenças dos órgãos genitais e da mama			
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Hemorragia no local de administração	Desconhecidos	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico			
Sangue oculto positivo	Desconhecidos	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			
Contusão	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Hemorragia pós procedimentos (incluindo hematoma pós procedimentos, hemorragia de ferida, hematoma no local de punção e hemorragia no local do catéter), secreção de ferida, hemorragia no local de incisão (incluindo hematoma no local de incisão), hemorragia operatória	Pouco frequente	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia traumática	Desconhecidos	Pouco frequentes	Pouco frequentes

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

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

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

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação
Apixabano é um inibidor potente, oral, reversível, direto e altamente seletivo para o local ativo do fator Xa. Não necessita de antitrombina III para a atividade antitrombótica. Apixabano inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo e a atividade protrombinase. Apixabano não tem efeito direto na agregação plaquetária, mas indiretamente, inibe a agregação plaquetária induzida pela trombina. Ao inibir o fator Xa, apixabano previne a formação de trombina e o desenvolvimento do trombo. Estudos pré-clínicos de apixabano em modelos animais demonstraram eficácia antitrombótica na prevenção da trombose arterial e venosa em doses que preservam a hemostase.

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

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

A tabela 3 abaixo apresenta a exposição prevista no *steady state* e a atividade anti-FXa para cada indicação. Em doentes a tomar apixabano para a prevenção de TEV no seguimento de uma artroplastia eletiva da anca ou do joelho, os resultados demonstram uma flutuação pico-vale inferior a 1,6 vezes. Nos doentes com fibrilhação auricular não valvular a tomar apixabano para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico, os resultados demonstram uma flutuação pico-vale inferior a 1,7 vezes. Em doentes a tomar apixabano para o tratamento de TVP e EP ou prevenção de TVP e EP, os resultados demonstram uma flutuação pico-vale de menos de 2,2 vezes.

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

	Cmáx (ng/ml) Apix.	**Cmin (ng/ml) Apix.**	**Atividade Anti-Xa Máx (UI/ml) Apix.**	**Atividade Anti-Xa Min (UI/ml) Apix.**
	Mediana [Percentil 5, 95]			
Prevenção de TEV: artroplastia eletiva da anca ou do joelho				
2,5 mg duas vezes por dia	77 [41; 146]	51 [23,;109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico: fibrilhação auricular não valvular				
2,5 mg duas vezes por dia*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg duas vezes por dia	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1.4; 4.8]	1,5 [0,61; 3,4]
Tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt)				
2,5 mg duas vezes por dia	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]

Tabela 3: Exposição prevista a apixabano no *steady state* e atividade anti-FXa				
	Cmáx (ng/ml) Apix.	**Cmin (ng/ml) Apix.**	**Atividade Anti-Xa Máx (UI/ml) Apix.**	**Atividade Anti-Xa Min (UI/ml) Apix.**
5 mg duas vezes por dia	132 [59, 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg duas vezes por dia	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

Apesar do tratamento com apixabano não requerer, por rotina, monitorização da exposição, um ensaio anti-FXa quantitativo calibrado, pode ser útil em situações excecionais onde o conhecimento da exposição a apixabano possa ajudar nas decisões clínicas, por exemplo, sobredosagem ou cirurgia de emergência.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção de TEV: artroplastia eletiva da anca ou joelho
O programa clínico de apixabano foi desenhado para demonstrar a eficácia e segurança de apixabano na prevenção do TEV num intervalo amplo de doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho. Um total de 8.464 doentes foi aleatorizado em dois estudos principais, multinacionais, em dupla ocultação, comparando apixabano 2,5 mg administrado por via oral, duas vezes por dia (4.236 doentes) com enoxaparina 40 mg, uma vez por dia (4.228 doentes). Neste total estavam incluídos 1.262 doentes (618 no grupo de apixabano) com idade igual ou superior a 75 anos, 1.004 doentes (499 no grupo de apixabano) com peso corporal baixo (≤ 60 Kg), 1.495 doentes (743 no grupo de apixabano) com IMC ≥ 33 Kg/m^2, e 415 doentes (203 no grupo de apixabano) com compromisso renal moderado.

O estudo ADVANCE-3 incluiu 5.407 doentes, submetidos a artroplastia eletiva da anca e o estudo ADVANCE-2 incluiu 3.057 doentes submetidos a artroplastia eletiva do joelho. Os indivíduos receberam 2,5 mg de apixabano, por via oral, duas vezes por dia (po bid) ou 40 mg de enoxaparina, por via subcutânea, uma vez por dia (sc od). A primeira dose de apixabano foi administrada 12-24 h após a cirurgia, enquanto a enoxaparina foi iniciada 9 a 15 horas antes da cirurgia. Tanto apixabano como a enoxaparina foram administrados durante 32 a 38 dias no ensaio ADVANCE-3 e durante 10 a 14 dias no estudo ADVANCE-2.

Com base na história médica dos doentes, na população estudada no ADVANCE-3 e no ADVANCE-2 (8.464 doentes), 46% tinha hipertensão, 10% tinha hiperlipidemia, 9% tinha diabetes e 8% tinha doença arterial coronária.

Apixabano demonstrou uma redução estatisticamente superior no objetivo principal, o conjunto de todas os TEV/todas as causas de morte e no objetivo TEV principal, o conjunto da trombose de veia profunda (TVP) proximal, embolia pulmonar (EP) não fatal e morte relacionada com TEV, em comparação com a enoxaparina, nas artroplastias eletivas da anca como ou joelho (ver tabela 4).

Tabela 4: Resultados de eficácia dos estudos principais de fase III

Estudo	**ADVANCE-3 (anca)**			**ADVANCE-2 (joelho)**		
Tratamento no estudo Dose Duração do tratamento	Apixabano 2,5 mg duas vezes por dia 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg uma vez por dia 35 ± 3 d	valor de p	Apixabano 2,5 mg duas vezes por dia 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg uma vez por dia 12 ± 2 d	valor de p
TEV total/todas as causas de morte						
Número de acontecimentos/ind	27/1.949 1,39%	74±1.917 3,86%	<0,0001	147/976 15,06%	243±997 24,37%	<0,0001

ivíduos Taxa de acontecimentos						
Risco relativo IC 95%	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
TEV principais						
Número de acontecimentos/ind ivíduos Taxa de acontecimentos	10/2.199 0,45%	25±2 195 1,14%	0,0107	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	0,0373
Risco relativo IC 95%	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Os objetivos de segurança de hemorragia major, o conjunto de hemorragias major e CRNM, e todas as hemorragias, mostraram taxas semelhantes para os doentes tratados com 2,5 mg de apixabano em comparação com 40 mg de enoxaparina (ver tabela 5). Todos os critérios de hemorragia incluíram hemorragia no local da cirurgia.

Tabela 5: Resultados de hemorragia dos estudos principais de fase III*

	ADVANCE-3		**ADVANCE-2**	
	Apixabano 2,5 mg duas vezes por dia 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg uma vez por dia 35 ± 3 d	Apixabano 2,5 mg duas vezes por dia 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg uma vez por dia 12 ± 2 d
Todos tratados	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Período de tratamento [1]				
Principais	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatais	0	0	0	0
Principais + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Todos	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Período de tratamento após a cirurgia [2]				
Principais	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatais	0	0	0	0
Principais + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Todos	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Todos os critérios de hemorragia incluíram hemorragia no local da cirurgia
[1]Inclui acontecimentos que ocorreram após a primeira dose de enoxaparina (antes da cirurgia)
[2]Inclui acontecimentos que ocorreram após a primeira dose de apixabano (após a cirurgia)

Nos estudos de fase II e III na artroplastia eletiva da anca e joelho as incidências globais de reações adversas de hemorragia, anemia e alterações das transaminases (por exemplo, níveis de ALT) foram numericamente inferiores nos doentes tratados com apixabano em comparação com os doentes tratados com enoxaparina.

No estudo da artroplastia do joelho, durante o período de tratamento pretendido, no grupo de apixabano foram diagnosticados 4 casos de EP em relação a zero casos no braço da enoxaparina. Não pode ser dada uma explicação para este maior número de EP.

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

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

ESTUDO ARISTOTLE
No estudo ARISTOTLE foi aleatorizado um total de 18.201 doentes para o tratamento em dupla ocultação com 5 mg de apixabano duas vezes por dia (ou 2,5 mg duas vezes por dia em doentes selecionados [4,7 %], ver secção 4.2) ou varfarina (intervalo pretendido de INR 2,0-3,0), os doentes foram expostos ao fármaco em estudo durante uma média de 20 meses. A idade média foi 69,1 anos, a pontuação $CHADS_2$ média foi 2,1 e 18,9% dos doentes tiveram um acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévio.

No estudo apixabano atingiu superioridade estatisticamente significativa no objetivo principal de prevenção do acidente vascular cerebral (hemorrágico ou sistémico) e embolismo sistémico (ver tabela 6) em comparação com a varfarina.

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

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

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

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

Os objetivos secundários chave de hemorragia *major* e todas as causas de morte foram testados numa estratégia de teste hierárquica pré definida para controlar o erro de tipo 1 geral no ensaio. Foi também atingida superioridade estatisticamente significativa nos objetivos secundários chave de hemorragia *major* e todas as causas de morte (ver tabela 7). Com o aumento da monitorização do INR os benefícios observados de apixabano em comparação com a varfarina em relação a todas as causas de morte diminuíram.

Tabela 7: Objetivos secundários em doentes com fibrilhação auricular no estudo ARISTOTLE

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

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

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

Os resultados de eficácia para subgrupos pré-especificados, incluindo pontuação $CHADS_2$, idade, peso corporal, sexo, estado da função renal, acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévios e diabetes foram consistentes com os resultados de eficácia primários para a população global estudada no ensaio.

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

Os resultados de hemorragia *major* para os subgrupos pré-especificados incluindo pontuação $CHADS_2$, idade, peso corporal, sexo, estado da função renal, acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévios e diabetes foram consistentes com os resultados para a população global estudada no ensaio.

ESTUDO AVERROES

No estudo AVERROES um total de 5.598 doentes considerados não adequados para a terapêutica com antagonistas da vitamina K pelos investigadores foram aleatorizados para o tratamento com 5 mg de apixabano duas vezes por dia (ou 2,5 mg duas vezes por dia em doentes selecionados [6,4%], ver secção 4.2) ou ácido acetilsalicílico. O ácido acetilsalicílico foi administrado numa dose diária de 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), ou 324 mg (6,6%) de acordo com decisão do investigador. Os doentes foram expostos ao fármaco em estudo durante uma média de 14 meses. A idade média foi 69,9 anos, a pontuação $CHADS_2$ média foi 2,0 e 13,6% dos doentes tiveram um acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévio.

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

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

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

No estudo, o apixabano atingiu superioridade estatisticamente significativa no objetivo principal de prevenção do acidente vascular cerebral (hemorrágico, isquémico ou não especificado) ou embolismo sistémico (ver tabela 8) em comparação com ácido acetilsalicílico.

Tabela 8: Resultados de eficácia chave em doentes com fibrilhação auricular no estudo AVERROES

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

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

Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de hemorragia *major* entre o apixabano e o ácido acetilsalicílico (ver tabela 9).

Tabela 9: Acontecimentos hemorrágicos em doentes com fibrilhação auricular no estudo AVERROES

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

*Hemorragia *major* definida pelos critérios da *International Society on Thrombosis ad Haemostasis* (ISTH).
†Clinicamente relevantes *non-major* (*clinically relevant non-major,* CRNM)

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

Os doentes foram aleatorizados até 14 dias após o SCA e/ou ICP para apixabano 5 mg duas vezes por dia (2,5 mg duas vezes por dia, se dois ou mais critérios de redução de dose foram atingidos; 10% receberam dose inferior) ou vitamina K e para ácido acetilsalicílico (81 mg uma vez ao dia) ou placebo. A idade média foi de 69,9 anos, 94% dos doentes aleatorizados apresentaram pontuação

CHA_2DS_2-VASc > 2 e 47% apresentaram pontuação HAS-BLED > 3. Para os doentes aleatorizados para vitamina K, a proporção de tempo no intervalo terapêutico (TTR) (INR 2-3) foi de 56%, com 32% do tempo abaixo do TTR e 12% acima do TTR.

O objetivo principal do AUGUSTUS foi avaliar a segurança, com um objetivo primário de hemorragia *major* pela ISTH ou hemorragia CRNM. Na comparação de apixabano versus vitamina K, o objetivo primário de segurança de hemorragia *major* pela ISTH ou hemorragia CRNM no mês 6 ocorreu em 241 (10,5%) e 332 (14,7%) doentes no braço de apixabano e no braço de vitamina K, respetivamente (HR = 0,69; IC 95%: 0,58; 0,82; p-bilateral <0,0001 para não inferioridade e p<0,0001 para superioridade). Para vitamina K, as análises adicionais utilizando subgrupos por TTR demostraram que a maior taxa de hemorragia estava associada ao quartil mais baixo de TTR. A taxa de hemorragia foi semelhante entre o apixabano e o quartil mais alto de TTR.
Na comparação de ácido acetilsalicílico versus placebo, o objetivo primário de segurança de hemorragia *major* pela ISTH ou hemorragia CRNM no mês 6 ocorreu em 367 (16,1%) e 204 (9,0%) doentes no braço de ácido acetilsalicílico e no braço placebo, respetivamente (HR = 1,88, IC 95%: 1,58; 2,23; p-bilateral <0,0001).

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

Como objetivo secundário do estudo foram avaliados outros efeitos do tratamento, com objetivos finais compostos.
Na comparação de apixabano versus vitamina K, o objetico composto de morte ou re-hospitalização ocorreu em 541 (23,5%) e em 632 (27,4%) doentes no braço de apixabano e no braço da vitamina K, respetivamente. O objetivo composto de morte ou evento isquémico (acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, trombose de stent ou revascularização urgente) ocorreu em 170 (7,4%) e em 182 (7,9%) doentes no braço de apixabano e no braço da vitamina K, respetivamente.
Na comparação de ácido acetilsalicílico versus placebo, o objetivo composto de morte ou re-hospitalização ocorreu em 604 (26,2%) e em 569 (24,7%) doentes no braço de ácido acetilsalicílico e no braço de placebo, respetivamente. O objetivo composto de morte ou evento isquémico (acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, trombose de stent ou revascularização urgente) ocorreu em 163 (7,1%) e em 189 (8,2%) doentes no braço de ácido acetilsalicílico e no braço de placebo, respetivamente.

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

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

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

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

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

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

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

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

No estudo, apixabano mostrou ser não inferior a enoxaparina/varfarina no objetivo primário combinado de TEV sintomático recorrente (TVP não fatal ou EP não fatal) adjudicado ou morte relacionada com TEV (ver tabela 10).

Tabela 10: Resultados de eficácia no estudo AMPLIFY

	Apixabano N=2.609 n (%)	**Enoxaparina/Varfarina N=2.635 n (%)**	**Risco Relativo (95% IC)**
TEV ou morte relacionada com TEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Morte relacionada com TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV ou morte por todas as causas	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
TEV ou morte por causas cardiovasculares	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
TEV, morte relacionada com, ou hemorragia *major*	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

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

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

O objetivo primário de segurança foi hemorragia *major*. No estudo, apixabano foi estatisticamente superior a enoxaparina/varfarina no objetivo primário de segurança [Risco Relativo 0,31, 95% intervalo de confiança (0,17; 0,55), valor de p <0,0001] (ver tabela 11).

Tabela 11: Resultados de Hemorragias no estudo AMPLIFY

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

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

ESTUDO AMPLIFY-EXT
No estudo AMPLIFY-EXT, um total de 2.482 doentes foram aleatorizados para o tratamento com apixabano 2,5 mg duas vezes por dia, via oral, apixabano 5 mg duas vezes por dia via oral, ou placebo durante 12 meses após completar 6 a 12 meses de tratamento anticoagulante inicial. Destes doentes, 836 (33,7%) participaram no estudo AMPLIFY previamente à inclusão no estudo AMPLIFY-EXT.

A idade média foi de 56,7 anos e 91,7% dos doentes aleatorizados tiveram acontecimentos TEV não provocados.

No estudo, no objetivo primário de TEV recorrente (TVP não fatal ou EP não fatal), sintomático ou morte por todas as causas, ambas as doses de apixabano foram estatisticamente superiores ao placebo (ver tabela 12).

Tabela 12: Resultados de eficácia no estudo AMPLIFY-EXT

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

[¥] valor de p <0,0001
* Para doentes com mais de um acontecimento que contribui para o objetivo composto, apenas o primeiro acontecimento foi reportado (por exemplo, se um indivíduo teve TVP e posteriormente EP, apenas a TVP foi reportada)
† Indivíduos podem ter mais de um acontecimento e serem representados em ambas as classificações

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

O objetivo primário de segurança foi hemorragia *major* durante o periodo de tratamento. No estudo, a incidência de hemorragia *major* em ambas as doses de apixabano não foi estatisticamente diferente do placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa de incidência de hemorragias *major* + clinicamente relevante (CRNM), *minor,* e todas as hemorragias entre o grupo de tratamento de apixabano 2,5 mg duas vezes por dia e o grupo de placebo (ver tabela 13).

Tabela 13: Resultados de hemorragia no estudo AMPLIFY-EXT

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

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

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Eliquis em um ou mais sub-grupos da população pediátrica em embolismo e trombose venosas e arteriais (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

Após a administração oral de 10 mg de apixabano como 2 comprimidos esmagados de 5 mg e suspensos em 30 ml de água, a exposição foi comparável à exposição após administração oral de 2 comprimidos de 5 mg inteiros. Após a administração oral de 10 mg de apixabano como 2 comprimidos esmagados de 5 mg com 30 g de puré de maçã, a C_{max} e a AUC foram 21% e 16% mais

baixas, respetivamente, quando comparadas com a administração de 2 comprimidos de 5 mg inteiros. A redução da exposição não é considerada clinicamente relevante.

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

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

Distribuição
Em seres humanos, a ligação às proteínas plasmáticas é aproximadamente 87%. O volume de distribuição (Vss) é aproximadamente 21 litros.

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

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

A o-desmetilação e hidroxilação na metade 3-oxopiperidinil, são os maiores locais de biotransformação. O apixabano é metabolizado maioritariamente via CYP3A4/5 com contribuições menores da CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 e 2J2. O apixabano inalterado é o maior componente relacionado com o fármaco no plasma humano, sem metabolitos ativos circulantes presentes. O apixabano é um substrato de proteínas de transporte, P-gp e proteína de resistência do cancro da mama.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido
Lactose anidra
Celulose microcristalina (E460)
Croscarmelose sódica
Laurilsulfato de sódio
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento
Lactose mono-hidratada
Metil-hidroxipropilcelulose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Triacetato de glicerilo

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer condições especiais de armazenamento.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Alu-PVC/PVdC Embalagens de 10, 20, 60, 168 e 200 comprimidos revestidos por película.

Blisters de Alu-PVC/PVdC destacáveis para dose unitária com 60x1 e com 100x1 comprimidos revestidos por película.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/013
EU/1/11/691/015

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

Data da primeira autorização: 18 de maio de 2011
Data da última renovação: 14 de janeiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eliquis 5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de apixabano.

Excipientes com efeito conhecido
Cada comprimido revestido por película de 5 mg contém 102,86 mg de lactose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)
Comprimidos ovais, cor de rosa com a gravação 894 de um dos lados e 5 no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular
A dose recomendada de apixabano é de 5 mg tomada por via oral, duas vezes por dia.

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

A terapia deverá ser continuada a longo prazo.

Tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt)
A dose recomendada de apixabano para o tratamento de TVP aguda e tratamento da EP é 10 mg via oral duas vezes por dia durante os primeiros 7 dias, seguido de 5 mg via oral duas vezes por dia. Segundo as normas de orientação clínica, a terapêutica de curta duração (pelo menos 3 meses) deve basear-se em fatores de risco transitórios (por exemplo, cirurgia recente, trauma, imobilização).

A dose recomendada de apixabano para a prevenção de TVP recorrente e EP é 2,5 mg via oral duas vezes por dia. Quando a prevenção de TVP recorrente e EP está indicada, deve ser iniciada a dose de

2,5 mg duas vezes por dia, após completar 6 meses de tratamento com apixabano 5 mg duas vezes por dia ou com outro anticoagulante, conforme abaixo indicado na tabela 1 (ver também secção 5.1).

Tabela 1:

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

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

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

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

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

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

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

- para o tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP e EP (TEVt) recorrentes (ver secção 5.2).

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

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

- apixabano deve ser utilizado com precaução para o tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt);

- para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular, deve ser administrada aos doentes uma dose mais baixa de apixabano de 2,5 mg duas vezes por dia.

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

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

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

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

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

Peso corporal
Tratamento de TEV – Não é necessário ajuste posológico (ver secções 4.4 e 5.2).
Fibrilhação auricular não valvular – Não é necessário efetuar ajuste da dose, a não ser que existam os critérios para redução da dose (ver *Redução da dose* no início da secção 4.2).

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

Idosos
Tratamento de TEV – Não é necessário efetuar ajuste posológico (ver secções 4.4 e 5.2).
Fibrilhação auricular não valvular – Não é necessário efetuar ajuste da dose, a não ser que existam os critérios para redução da dose (ver *Redução da dose* no início da secção 4.2).

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

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

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

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

Se for necessária a cardioversão antes de serem administradas 5 doses de apixabano, deve ser administrada uma dose de carga de 10 mg, seguida de 5 mg duas vezes por dia. O regime posológico deve ser reduzido para uma dose de carga de 5 mg, seguida de 2,5 mg duas vezes por dia, se o doente

cumprir os critérios de redução da dose (ver as secções *Redução da Dose* e *Compromisso Renal* acima). A dose de carga deve ser administrada pelo menos 2 horas antes da cardioversão (ver secção 5.1).

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

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

População pediátrica
A segurança e eficácia de Eliquis em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

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

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco hemorrágico
Assim como com outros anticoagulantes, os doentes a tomar Eliquis devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais de hemorragia. É recomendado que seja utilizado com precaução em

situações com risco hemorrágico aumentado. A administração de Eliquis deverá ser interrompida se ocorrer hemorragia grave (ver secções 4.8 e 4.9).

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

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

Interação com outros medicamentos que afetam a hemostase
Devido ao maior risco de hemorragia, o tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes é contraindicado (ver secção 4.3).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eliquis deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da cirurgia eletiva ou dos procedimentos invasivos com baixo risco de hemorragia. Estão incluídas intervenções para as quais qualquer hemorragia que ocorra se espera que seja mínima, não crítica na sua localização ou facilmente controlada.

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

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

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

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

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

Doentes com cancro ativo
A eficácia e segurança de apixabano no tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt) em doentes com cancro ativo não foi estabelecido.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interação com inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e da glicoproteína-P (P-gp)
Não é recomendada a utilização de Eliquis nos doentes a receber tratamento sistémico concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 e da P-gp, tais como os antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) e inibidores das proteases do VIH (por exemplo, ritonavir). Estes medicamentos, na presença de fatores adicionais que aumentam a exposição ao apixabano (por exemplo, compromisso renal grave), podem aumentar a exposição ao apixabano em 2-vezes ou mais (ver secção 4.5).

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

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

- para prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular e para prevenção de TVP recorrente e EP, apixabano deve ser utilizado com precaução;

- para o tratamento de TVP e tratamento de EP, apixabano não deve ser utilizado uma vez que a eficácia pode estar comprometida.

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Indutores da CYP3A4 e da P-gp
A coadministração do apixabano com rifampicina, um indutor potente da CYP3A4 e da P-gp, levou a uma diminuição de aproximadamente 54 % e 42 % na AUC e C_{max} médias de apixabano, respetivamente A utilização concomitante de apixabano com outros indutores potentes da CYP3A4 e da P-gp (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão) podem também conduzir a uma redução das concentrações plasmáticas de apixabano. Não é necessário efetuar ajuste da dose do apixabano durante a terapêutica concomitante com estes fármacos, no entanto, em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com indutores potentes de CYP3A4 e P-gp apixabano deve ser utilizado com precaução para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular e para prevenção de TVP recorrente e EP. O apixabano não é recomendado para o tratamento de TVP e de EP em doentes a receber tratamento sistémico

concomitante com indutores potentes de CYP3A4 e P-gp, uma vez que a eficácia pode estar comprometida (ver secção 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Outras terapêuticas concomitantes
Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas quando o apixabano foi coadministrado com atenolol ou famotidina. A coadministração de 10 mg de apixabano com 100 mg de atenolol, não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética do apixabano. Após a administração dos dois medicamentos em simultâneo, a AUC e C_{max} médias de apixabano foram 15% e 18% mais baixas do que quando administrado isoladamente. A administração de 10 mg de apixabano com 40 mg de famotidina não teve efeito na AUC nem na C_{max} do apixabano.

Efeito do apixabano noutros medicamentos
Estudos *in vitro* com apixabano não mostraram efeito inibitório na atividade da CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4 (CI50 > 45 □M) e mostraram um efeito inibitório fraco na atividade da CYP2C19 (CI50 > 20 □M) em concentrações que são significativamente maiores do que os picos das concentrações plasmáticas observadas nos doentes. O apixabano não induziu a CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 numa concentração até 20 □M. Consequentemente, não se espera que o apixabano altere a depuração metabólica de fármacos coadministrados que sejam metabolizados por estas enzimas. O apixabano não é um inibidor significativo da P-gp.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
A quantidade de dados sobre a utilização de apixabano em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Apixabano não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação
Desconhece-se se o apixabano ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados disponíveis em animais, mostraram excreção do apixabano no leite. No leite de ratos, foi encontrada uma relação elevada entre o leite e o plasma materno (C_{max} cerca de 8, AUC cerca de 30), possivelmente devido ao transporte ativo para o leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos e lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou a interrupção/abstenção da terapêutica com apixabano.

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

Lista tabelar de reações adversas

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

Tabela 2

Classes de sistemas de órgãos	**Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular, com um ou mais fatores de risco**	**Tratamento de TVP e EP, e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt)**
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Anemia	Frequentes	Frequentes
Trombocitopenia	Pouco frequentes	Frequentes
Doenças do sistema imunitário		
Hipersensibilidade, edema alérgico e anafilaxia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Prurido	Pouco frequentes	Pouco frequentes*
Doenças do sistema nervoso		
Hemorragia cerebral†	Pouco frequentes	Raros
Afeções oculares		
Hemorragia dos olhos (incluindo hemorragia da conjuntiva)	Frequentes	Pouco frequentes
Vasculopatias		
Hemorragias, hematoma	Frequentes	Frequentes
Hipotensão (incluindo hipotensão da intervenção)	Frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia intra-abdominal	Pouco frequentes	Desconhecidos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		

Classes de sistemas de órgãos	Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular, com um ou mais fatores de risco	Tratamento de TVP e EP, e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt)
Epistaxe	Frequentes	Frequentes
Hemoptise	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia das vias respiratórias	Raros	Raros
Doenças gastrointestinais		
Náuseas	Frequentes	Frequentes
Hemorragia gastrointestinal	Frequentes	Frequentes
Hemorragia hemorroidária	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia bucal	Pouco frequentes	Frequentes
Hematoquezia/fezes sanguinolentas	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia retal, hemorragia gengival	Frequentes	Frequentes
Hemorragia retroperitoneal	Raros	Desconhecidos
Afeções hepatobiliares		
Prova da função hepática anormal, aspartato aminotransferase aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, bilirrubinemia aumentada	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Gama-glutamiltransferase aumentada	Frequentes	Frequentes
Alanina aminotransferase aumentada	Pouco frequentes	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção cutânea	Pouco frequentes	Frequentes
Alopécia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Hemorragia muscular	Raros	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias		
Hematúria	Frequentes	Frequentes
Doenças dos órgãos genitais e da mama		
Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	Pouco frequentes	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Hemorragia no local de administração	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico		
Sangue oculto positivo	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		
Contusão	Frequentes	Frequentes
Hemorragia pós procedimentos (incluindo hematoma pós procedimentos, hemorragia de ferida, hematoma no local de punção e hemorragia no local do catéter), secreção de ferida, hemorragia no local de incisão (incluindo hematoma no local de incisão), hemorragia operatória	Pouco frequente	Pouco frequentes
Hemorragia traumática	Pouco frequentes	Pouco frequentes

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

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

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

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação
Apixabano é um inibidor potente, oral, reversível, direto e altamente seletivo para o local ativo do fator Xa. Não necessita de antitrombina III para a atividade antitrombótica. Apixabano inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo e a atividade protrombinase. Apixabano não tem efeito direto na agregação plaquetária, mas indiretamente, inibe a agregação plaquetária induzida pela trombina. Ao inibir o fator Xa, apixabano previne a formação de trombina e o desenvolvimento do trombo. Estudos pré-clínicos de apixabano em modelos animais demonstraram eficácia antitrombótica na prevenção da trombose arterial e venosa em doses que preservam a hemostase.

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

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

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

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

	Cmáx (ng/ml) Apix.	**Cmin (ng/ml) Apix.**	**Atividade Anti-Xa Máx (UI/ml) Apix.**	**Atividade Anti-Xa Min (UI/ml) Apix.**
	Mediana [Percentil 5, 95]			
Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico: fibrilhação auricular não valvular				
2,5 mg duas vezes por dia*	123 [69, 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg duas vezes por dia	171 [91, 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP recorrente e EP (TEVt)				
2,5 mg duas vezes por dia	67 [30, 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]

Tabela 3: Exposição prevista a apixabano no *steady state* e atividade anti-FXa				
	Cmáx (ng/ml) Apix.	**Cmin (ng/ml) Apix.**	**Atividade Anti-Xa Máx (UI/ml) Apix.**	**Atividade Anti-Xa Min (UI/ml) Apix.**
5 mg duas vezes por dia	132 [59, 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg duas vezes por dia	251 [111, 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

Apesar do tratamento com apixabano não requerer, por rotina, monitorização da exposição, um ensaio anti-FXa quantitativo calibrado, pode ser útil em situações excecionais onde o conhecimento da exposição ao apixabano possa ajudar nas decisões clínicas, por exemplo, sobredosagem ou cirurgia de emergência.

Eficácia clínica e segurança

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

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

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

ESTUDO ARISTOTLE

No estudo ARISTOTLE foi aleatorizado um total de 18.201 doentes para o tratamento em dupla ocultação com 5 mg de apixabano duas vezes por dia (ou 2,5 mg duas vezes por dia em doentes selecionados [4,7 %], ver secção 4.2) ou varfarina (intervalo pretendido de INR 2,0-3,0), os doentes foram expostos ao fármaco em estudo durante uma média de 20 meses. A idade média foi 69,1 anos, a pontuação $CHADS_2$ média foi 2,1 e 18,9 % dos doentes tiveram um acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévio.

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

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

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

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

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

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

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

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

*Hemorragia *major* definida pelos critérios da *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).
†Clinicamente relevantes *non-major* (*clinically relevant non-major,* CRNM)

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

Os resultados de eficácia para subgrupos pré-especificados, incluindo pontuação $CHADS_2$, idade, peso corporal, sexo, estado da função renal, acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévios e diabetes foram consistentes com os resultados de eficácia primários para a população global estudada no ensaio.

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

Os resultados de hemorragia *major* para os subgrupos pré-especificados incluindo pontuação $CHADS_2$, idade, peso corporal, sexo, estado da função renal, acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévios e diabetes foram consistentes com os resultados para a população global estudada no ensaio.

ESTUDO AVERROES
No estudo AVERROES um total de 5.598 doentes considerados não adequados para a terapêutica com antagonistas da vitamina K pelos investigadores foram aleatorizados para o tratamento com 5 mg de apixabano duas vezes por dia (ou 2,5 mg duas vezes por dia em doentes selecionados [6,4%], ver secção 4.2) ou ácido acetilsalicílico. O ácido acetilsalicílico foi administrado numa dose diária de 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), ou 324 mg (6,6%) de acordo com decisão do investigador. Os doentes foram expostos ao fármaco em estudo durante uma média de 14 meses. A idade média foi 69,9 anos, a pontuação $CHADS_2$ média foi 2,0 e 13,6% dos doentes tiveram um acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévio.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Apixabano	**Ácido**	**Taxa de risco**	**Valor**

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

*Hemorragia *major* definida pelos critérios da *International Society on Thrombosis ad Haemostasis* (ISTH).
†Clinicamente relevantes *non-major* (*clinically relevant non-major,* CRNM)

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

Os doentes foram aleatorizados até 14 dias após o SCA e/ou ICP para apixabano 5 mg duas vezes por dia (2,5 mg duas vezes por dia, se dois ou mais critérios de redução de dose foram atingidos; 10% receberam dose inferior) ou vitamina K e para ácido acetilsalicílico (81 mg uma vez ao dia) ou placebo. A idade média foi de 69,9 anos, 94% dos doentes aleatorizados apresentaram pontuação CHA_2DS_2-VASc > 2 e 47% apresentaram pontuação HAS-BLED > 3. Para os doentes aleatorizados para vitamina K, a proporção de tempo no intervalo terapêutico (TTR) (INR 2-3) foi de 56%, com 32% do tempo abaixo do TTR e 12% acima do TTR.

O objetivo principal do AUGUSTUS foi avaliar a segurança, com um objetivo primário de hemorragia *major* pela ISTH ou hemorragia CRNM. Na comparação de apixabano versus vitamina K, o objetivo primário de segurança de hemorragia *major* pela ISTH ou hemorragia CRNM no mês 6 ocorreu em 241 (10,5%) e 332 (14,7%) doentes no braço de apixabano e no braço de vitamina K, respetivamente (HR = 0,69; IC 95%: 0,58; 0,82; p-bilateral <0,0001 para não inferioridade e p<0,0001 para superioridade). Para vitamina K, as análises adicionais utilizando subgrupos por TTR demostraram que a maior taxa de hemorragia estava associada ao quartil mais baixo de TTR. A taxa de hemorragia foi semelhante entre o apixabano e o quartil mais alto de TTR.
Na comparação de ácido acetilsalicílico versus placebo, o objetivo primário de segurança de hemorragia *major* pela ISTH ou hemorragia CRNM no mês 6 ocorreu em 367 (16,1%) e 204 (9,0%) doentes no braço de ácido acetilsalicílico e no braço placebo, respetivamente (HR = 1,88, IC 95%: 1,58; 2,23; p-bilateral <0,0001).

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

Como objetivo secundário do estudo foram avaliados outros efeitos do tratamento, com objetivos finais compostos.
Na comparação de apixabano versus vitamina K, o objetico composto de morte ou re-hospitalização ocorreu em 541 (23,5%) e em 632 (27,4%) doentes no braço de apixabano e no braço da vitamina K, respetivamente. O objetivo composto de morte ou evento isquémico (acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, trombose de stent ou revascularização urgente) ocorreu em 170 (7,4%) e em 182 (7,9%) doentes no braço de apixabano e no braço da vitamina K, respetivamente.
Na comparação de ácido acetilsalicílico versus placebo, o objetivo composto de morte ou re-hospitalização ocorreu em 604 (26,2%) e em 569 (24,7%) doentes no braço de ácido acetilsalicílico e no braço de placebo, respetivamente. O objetivo composto de morte ou evento isquémico (acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, trombose de stent ou revascularização urgente) ocorreu em 163 (7,1%) e em 189 (8,2%) doentes no braço de ácido acetilsalicílico e no braço de placebo, respetivamente.

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

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

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

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

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

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

A idade média foi de 56,9 anos e 89,8% dos doentes aleatorizados tiveram acontecimentos de TEV não provocados.
Para doentes aleatorizados para varfarina, a percentagem média de tempo no intervalo terapêutico (INR 2,0-3,0) foi de 60,9. Apixabano mostrou uma redução em TEV sintomático recorrente ou morte relacionada com TEV em todos os diferentes níveis de tempo no intervalo terapêutico alvo; dentro do quartil mais elevado de tempo no intervalo terapêutico alvo, o risco relativo para apixabano *versus* enoxaparina/varfarina foi de 0,79 (95% IC, 0,39; 1,61).

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

Tabela 8: Resultados de eficácia no estudo AMPLIFY

	Apixabano N=2.609 n (%)	**Enoxaparina/ Varfarina N=2 635 n (%)**	**Risco Relativo (95% IC)**
TEV ou morte relacionada com TEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Morte relacionada com TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV ou morte por todas as causas	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
TEV ou morte por causas cardiovasculares	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
TEV, morte relacionada com, ou hemorragia *major*	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

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

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

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

Tabela 9: Resultados de Hemorragias no estudo AMPLIFY

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

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

ESTUDO AMPLIFY-EXT

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

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

Tabela 10: Resultados de eficácia no estudo AMPLIFY-EXT

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

[¥] valor de p <0,0001

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

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

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

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

Tabela 11: Resultados de hemorragia no estudo AMPLIFY-EXT

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

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Eliquis em um ou mais sub-grupos da população pediátrica em embolismo e trombose venosas e arteriais (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

Após a administração oral de 10 mg de apixabano como 2 comprimidos esmagados de 5 mg e suspensos em 30 ml de água, a exposição foi comparável à exposição após administração oral de 2 comprimidos de 5 mg inteiros. Após a administração oral de 10 mg de apixabano como 2 comprimidos esmagados de 5 mg com 30 g de puré de maçã, a C_{max} e a AUC foram 21% e 16% mais

baixas, respetivamente, quando comparadas com a administração de 2 comprimidos de 5 mg inteiros. A redução da exposição não é considerada clinicamente relevante.

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

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

Distribuição
Em seres humanos, a ligação às proteínas plasmáticas é aproximadamente 87%. O volume de distribuição (Vss) é aproximadamente 21 litros.

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

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

A o-desmetilação e hidroxilação na metade 3-oxopiperidinil, são os maiores locais de biotransformação. O apixabano é metabolizado maioritariamente via CYP3A4/5 com contribuições menores da CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 e 2J2. O apixabano inalterado é o maior componente relacionado com o fármaco no plasma humano, sem metabolitos ativos circulantes presentes. O apixabano é um substrato de proteínas de transporte, P-gp e proteína de resistência do cancro da mama.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido
Lactose anidra
Celulose microcristalina (E460)
Croscarmelose sódica
Laurilsulfato de sódio
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento
Lactose mono-hidratada
Metil-hidroxipropilcelulose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Triacetato de glicerilo

Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer condições especiais de armazenamento.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Alu-PVC/PVdC Embalagens de 14, 20, 28, 56, 60, 168 e 200 comprimidos revestidos por película.
Blisters de Alu-PVC/PVdC destacáveis para dose unitária com 100x1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

Data da primeira autorização: 18 de maio de 2011
Data da última renovação: 14 de janeiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTROCUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Itália

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemanha

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

O folheto informativo impresso do medicamento deve conter o nome e e a morada do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTROCUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para submissão de RPS para este medicamento encontram-se estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve garantir que todos os médicos que poderão prescrever apixabano recebem o seguinte material educacional:

- Resumo das Características do Medicamento
- Guia de prescrição
- Cartão de alerta do doente

Os elementos-chave do Guia de Prescrição:
- Detalhes de populações com risco de hemorragia potencialmente aumentado
- Doses recomendadas e orientações posológicas para as diferentes indicações
- Recomendações para ajuste da dose em populações em risco, incluindo doentes com compromisso renal ou hepático
- Instruções sobre alteração do tratamento de ou para Eliquis
- Instruções sobre cirurgia ou procedimentos invasivos, e interrupção temporária
- Gestão de situações de sobredosagem e de hemorragia
- A utilização de testes de coagulação e sua interpretação
- Todos os doentes devem receber um Cartão de alerta do doente e serem esclarecidos sobre:
  - Sinais ou sintomas de hemorragia e quando devem procurar um profissional de saúde.
  - Importância de adesão ao tratamento
  - Necessidade de ter sempre consigo o Cartão de alerta do doente
  - Necessidade de informar os profissionais de saúde de que estão a tomar Eliquis, caso tenham que ser submetidos a qualquer cirurgia ou procedimento invasivo.

Os elementos-chave docartão de alerta do doente devem:
- Sinais ou sintomas de hemorragia e quando devem procurar um profissional de saúde.
- Importância de adesão ao tratamento
- Necessidade de ter sempre consigo o Cartão de alerta do doente
- Necessidade de informar os profissionais de saúde de que estão a tomar Eliquis, caso tenham de que ser submetidos a qualquer cirurgia ou procedimento invasivo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR 2,5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eliquis 2,5 mg comprimidos revestidos por película
apixabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 2,5 mg de apixabano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
60 x 1 comprimidos revestido por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película
200 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/013
EU/1/11/691/015

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Eliquis 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER 2,5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eliquis 2,5 mg comprimidos
apixabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER 2,5 mg (Símbolo)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eliquis 2,5 mg comprimidos
apixabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

Símbolo sol
Símbolo lua

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR 5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eliquis 5 mg comprimidos revestidos por película
apixabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de apixabano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
100x 1 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película
200 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Eliquis 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER 5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eliquis 5 mg comprimidos
apixabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

CARTÃO DE ALERTA DO DOENTE

Eliquis (apixabano)

Cartão de Alerta do Doente

Tenha sempre este cartão consigo

Mostre este cartão ao seu farmacêutico, dentista e qualquer outro profissional de saúde que o tratar.

Estou a receber tratamento anticoagulante com Eliquis (apixabano) para prevenir a formação de coágulos no sangue

Por favor preencha esta secção ou peça ao seu médico que o faça
Nome:
Data de Nascimento:
Indicação:
Dose: mg duas vezes por dia
Nome do Médico:
Contacto do Médico:

Informação para doentes

- Tome Eliquis regularmente como indicado. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar e depois prossiga normalmente.
- Não interrompa a toma de Eliquis sem falar com o seu médico, uma vez que poderá ficar em risco de ter um acidente vascular cerebral ("trombose") ou outras complicações.
- Eliquis ajuda a tornar o sangue mais fluido. No entanto, tal poderá aumentar o seu risco de hemorragia (sangramento).
- Os sinais e sintomas de hemorragia incluem nódoas negras ou inchaço debaixo da pele, fezes escuras ou sangue nas fezes, sangue na urina, hemorragia do nariz, tonturas, cansaço, palidez ou fraqueza, dor de cabeça súbita grave, tosse com sangue ou vómito com sangue.
- Em caso de hemorragia que não pare por si, **procure cuidados médicos de imediato**.
- Se necessitar de realizar uma cirurgia ou qualquer procedimento invasivo,, informe o seu médico que está a tomar Eliquis.

Informação para profissionais de saúde
- Eliquis (apixabano) é um anticoagulante oral que atua pela inibição seletiva direta do fator Xa.
- Eliquis pode aumentar o risco de hemorragia. Em caso de acontecimentos hemorrágicos *major*, este medicamento deve ser interrompido de imediato.
- O tratamento com Eliquis não requer, por rotina, monitorização da exposição. Um ensaio anti-FXa quantitativo calibrado pode ser útil em situações excecionais, por exemplo, sobredosagem ou cirurgia de emergência (testes de coagulação tempo de protrombina (TP), INR e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) não são recomendados) – ver RCM.
- Está disponível um agente para reverter a atividade antifator Xa do apixabano.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Eliquis 2,5 mg comprimidos revestidos por película
Apixabano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Eliquis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Eliquis
3. Como tomar Eliquis
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Eliquis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Eliquis e para que é utilizado

Eliquis contém o componente ativo apixabano e pertence a um grupo de medicamentos chamados anticoagulantes. Este medicamento ajuda a prevenir a formação de coágulos no sangue através do bloqueio do Fator Xa, que é um importante componente da formação de coágulos.

Eliquis é utilizado em adultos:
- na prevenção da formação de coágulos no sangue (trombose venosa profunda) após cirurgia de colocação de prótese da anca ou joelho. Após uma cirurgia à anca ou joelho poderá estar em maior risco de formação de coágulos nas veias das pernas. Esta situação pode provocar inchaço das pernas acompanhado, ou não de dor. Se um coágulo se deslocar da perna para os pulmões, pode bloquear o fluxo de sangue, causando dificuldade em respirar com ou sem dor torácica (no peito). Esta situação (embolismo pulmonar) pode ser potencialmente fatal (pode causar a morte) e requer cuidados médicos de imediato.

- na prevenção da formação de coágulos no sangue no coração em doentes com batimento cardíaco irregular (fibrilhação auricular) e pelo menos outro fator de risco adicional. Os coágulos no sangue podem-se romper e deslocar para o cérebro causando um acidente vascular cerebral ou para outros órgãos impedindo o fluxo de sangue normal nesse órgão (também conhecido como embolismo sistémico). Um acidente vascular cerebral pode ser potencialmente fatal e requer cuidados médicos de imediato.

- no tratamento de coágulos no sangue nas veias das suas pernas (trombose venosa profunda) e nos vasos sanguíneos dos seus pulmões (embolia pulmonar), e na prevenção do reaparecimento de coágulos no sangue nos vasos sanguíneos das suas pernas e/ou pulmões.

2. O que precisa de saber antes de tomar Eliquis

Não tome Eliquis se:
- **tem alergia** a apixabano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- está a **sangrar excessivamente**
- tem uma **doença num órgão** do corpo que aumenta o risco de hemorragia (sangramento) grave (tal como **úlcera recente ou activa** do estômago ou intestino, **hemorragia recente no cérebro**)
- tem **doença do fígado** que provoca aumento do risco de hemorragia (coagulopatia hepática)
- está a **tomar medicamentos para prevenir a coagulação do sangue** (por exemplo, varfarina, rivaroxabano, dabigatrano ou heparina), a não ser se estiver a alterar o tratamento anticoagulante, enquanto tiver uma linha venosa ou arterial e lhe for administrada heparina através desta linha para a manter aberta, ou se um tubo for inserido no seu vaso sanguíneo (ablação por cateter) para tratar um batimento cardíaco irregular (arritmia).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento se tiver algum dos seguintes:
- **aumento do risco de hemorragia**, tais como:
  - **alterações hemorrágicas**, incluindo condições que resultem numa atividade diminuída das plaquetas
  - **tensão arterial muito elevada,** não controlada por tratamento médico
  - se tiver idade superior a 75 anos
  - se tiver peso igual ou inferior a 60 kg

- **doença grave dos rins ou se estiver a fazer diálise**
- **problema no fígado ou antecedentes de problema no fígado**
  Eliquis será utilizado com precaução nos doentes com alterações no fígado.
- **tubo (catéter) ou se lhe foi administrada uma injeção na coluna vertebral** (para anestesia ou alívio da dor), então o médico informá-lo-à para tomar Eliquis 5 horas ou mais após a remoção do catéter.
- se tiver uma **prótese valvular cardíaca**
- se o seu médico verificar que a sua pressão arterial é instável ou outro tratamento ou cirúrgia esteja planeado para retirar o coágulo no sangue dos seus pulmões

Tome especial cuidado com Eliquis
- se tem uma doença chamada síndrome antifosfolipídica (uma doença do sistema imunitário que provoca um aumento do risco de coágulos sanguíneos), informe o seu médico, que decidirá se o tratamento necessita de ser alterado.

Se necessitar de uma cirurgia ou procedimento que possa causar hemorragia, o seu médico poderá pedir-lhe para parar temporariamente este medicamento por um curto período de tempo. Se não tiver a certeza se um procedimento pode causar hemorragia, pergunte ao seu médico.

Crianças e adolescentes

Eliquis não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Eliquis

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem aumentar ou diminuir os efeitos de Eliquis. O seu médico irá decidir se deve ser tratado com Eliquis enquanto estiver a tomar estes medicamentos e como deve ser vigiado.

Os seguintes medicamentos podem aumentar os efeitos de Eliquis e aumentar a probabilidade de uma hemorragia não desejada:

- alguns **medicamentos para infeções causadas por fungos** (por exemplo cetoconazol, etc)
- alguns **medicamentos antivirais para o VIH/SIDA** (por exemplo, ritonavir)
- outros **medicamentos utilizados para diminuir a formação de coágulos sanguíneos** (por exemplo, enoxaparina, etc)
- **anti-inflamatórios** ou **medicamentos para as dores** (por exemplo, ácido acetilsalicílico ou naproxeno). Especialmente se tiver mais de 75 anos de idade e estiver a tomar ácido acetilsalicílico, poderá ter maiores probabilidades de hemorragia.
- **medicamentos para a pressão arterial elevada ou problemas cardíacos** (por exemplo, diltiazem)
- **medicamentos antidepressivos** designados **inibidores seletivos da recaptação da serotonina** ou **inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina**

Os seguintes medicamentos podem diminuir a capacidade de Eliquis ajudar na prevenção da formação de coágulos no sangue:

- **medicamentos para prevenir epilepsia ou convulsões** (por exemplo, fenitoína, etc)
- **hipericão** (suplemento à base de plantas utilizado para a depressão)
- **medicamentos para tratar a tuberculose** ou **outras infeções** (por exemplo, rifampicina)

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Os efeitos de Eliquis na gravidez e no feto são desconhecidos. Não deve tomar Eliquis se está grávida. **Contacte o seu médico imediatamente** se ficou grávida enquanto estava a tomar Eliquis.

Não se sabe se Eliquis passa para o leite humano materno. Consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento enquanto estiver a amamentar. Estes irão recomendar se deve parar de amamentar ou interromper/não iniciar a toma de Eliquis.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Eliquis não mostrou diminuir a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Eliquis contém lactose (um tipo de açúcar) e sódio.

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Eliquis

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Dose

Engolir o comprimido com um copo com água. Eliquis pode ser tomado com ou sem alimentos.
Tente tomar os comprimidos à mesma hora todos os dias para ter o melhor efeito do tratamento.

Caso tenha dificuldade em engolir o comprimido inteiro, fale com o seu médico sobre outras maneiras de tomar Eliquis. O comprimido pode ser esmagado e misturado com água, com dextrose 5% em água, sumo de maçã ou puré de maçã, imediatamente antes de o tomar.

Instruções para esmagamento:

- Esmague os comprimidos com um almofariz e um pilão.
- Transfira o pó cuidadosamente para um recipiente adequado e de seguida, misture o pó com um pouco de, por exemplo, 30 ml (2 colheres de sopa) de água ou um dos outros líquidos mencionados acima para fazer a mistura.
- Engula a mistura.
- Lave o almofariz e o pilão que utilizou para esmagar o comprimido e o recipiente, com um pouco de água ou um dos outros líquidos (por exemplo, 30 ml), e engula este líquido de lavagem.

Se necessário, o seu médico deve dar-lhe os comprimidos de Eliquis esmagados, misturados em 60 ml de água ou 5% de dextrose em água, através de um tubo nasogástrico.

Tome Eliquis como recomendado para o seguinte:

Na prevenção da formação de coágulos no sangue após cirurgia de colocação de prótese da anca ou joelho.
A dose recomendada é de um comprimido de 2,5 mg de Eliquis duas vezes por dia.
Por exemplo, um de manhã e um à noite.
O seu médico decidirá durante quanto tempo deverá continuar o tratamento.
Deve tomar o primeiro comprimido 12 a 24 horas após a cirurgia.

Se foi submetido a uma cirurgia grande da **anca**, habitualmente os comprimidos são tomados durante 32 a 38 dias.
Se foi submetido a uma cirurgia grande do **joelho**, habitualmente os comprimidos são tomados durante 10 a 14 dias.

Na prevenção da formação de coágulos no sangue no coração em doentes com batimento cardíaco irregular e pelo menos um fator de risco adicional.

A dose recomendada é de um comprimido de **5 mg** de Eliquis duas vezes por dia.

A dose recomendada é de um comprimido de **2,5 mg** de Eliquis duas vezes por dia se:

- tiver o **funcionamento dos rins muito reduzido**
- **dois ou mais dos seguintes forem aplicáveis à sua condição:**
    - os resultados das suas análises ao sangue sugerirem que os seus rins funcionam mal (valor da creatinina sérica 1,5 mg/dl (133 micromol/l) ou superior)
    - idade igual ou superior a 80 anos
    - peso igual ou inferior a 60 kg.

A dose recomendada é um comprimido duas vezes por dia, por exemplo, um de manhã e um à noite. O seu médico decidirá durante quanto tempo deverá continuar o tratamento.

Para tratamento de coágulos no sangue nas veias das suas pernas e coágulos no sangue nos vasos sanguíneos dos seus pulmões

A dose recomendada é **dois comprimidos** de Eliquis **5 mg** duas vezes por dia durante os primeiros 7 dias, por exemplo, dois de manhã e dois à noite.
Após 7 dias, a dose recomendada é **um comprimido** de Eliquis **5 mg** duas vezes por dia, por exemplo, um de manhã e um à noite. Tente tomar os comprimidos à mesma hora todos os dias para ter o melhor efeito do tratamento.

Para prevenção do reaparecimento de coágulos no sangue após completar 6 meses de tratamento

A dose recomendada é um comprimido de Eliquis **2,5 mg** duas vezes por dia, por exemplo, um de manhã e um à noite. Tente tomar os comprimidos à mesma hora todos os dias para ter o melhor efeito do tratamento.
O seu médico decidirá durante quanto tempo deverá continuar o tratamento.

O seu médico poderá alterar o seu tratamento anticoagulante do seguinte modo:

- *Alterar de Eliquis para medicamentos anticoagulantes*
Parar de tomar Eliquis. Iniciar o tratamento com os medicamentos anticoagulantes (por exemplo heparina) na altura em que estaria a tomar o comprimido seguinte.

- *Alterar de medicamentos anticoagulantes para Eliquis*
Parar de tomar os medicamentos anticoagulantes. Iniciar o tratamento com Eliquis na altura em que estaria a tomar a dose seguinte do medicamento anticoagulante, depois prosseguir normalmente.

- *Alterar o tratamento com anticoagulantes contendo antagonistas da vitamina K (por exemplo varfarina) para Eliquis*
Parar de tomar o medicamento contendo o antagonista da vitamina K O seu médico necessitará de lhe realizar análises ao sangue e indicar quando começará a tomar Eliquis.

- *Alterar de Eliquis para tratamento anticoagulante contendo antagonistas da vitamina K (por exemplo varfarina).*
Se o seu médico lhe disser que tem de começar a tomar o medicamento contendo um antagonista da vitamina K, continuar a tomar Eliquis durante pelo menos 2 dias após a primeira dose do medicamento contendo o antagonista da vitamina K. O seu médico necessitará de lhe realizar análises ao sangue e indicar quando começará a tomar Eliquis.

Doentes submetidos a cardioversão

Se o seu ritmo cardíaco for anormal e houver necessidade de normalizá-lo através de um procedimento chamado cardioversão, tome Eliquis tal como indicado pelo seu médico, de forma a prevenir coágulos de sangue nos vasos sanguíneos do seu cérebro e noutros vasos sanguíneos do seu corpo.

Se tomar mais Eliquis do que deveria

Contacte o seu médico imediatamente se tomou mais Eliquis do que a dose que o médico lhe receitou. Leve consigo a embalagem do medicamento mesmo que já não tenha comprimidos.

Se tomar mais Eliquis do que o recomendado poderá ter um aumento do risco de hemorragia. Se ocorrer hemorragia poderá ser necessária cirurgia, transfusões de sangue ou outros tratamentos que possam reverter a atividade antifator Xa.

Caso se tenha esquecido de tomar Eliquis

- Tome a dose assim que se lembrar e:
  - tome a próxima dose de Eliquis à hora habitual
  - depois prosseguir normalmente

Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro **se não tem a certeza do que fazer ou se se esqueceu de tomar mais do que uma dose**.

Se parar de tomar Eliquis

Não pare de tomar Eliquis sem falar primeiro com o seu médico, porque, se parar o tratamento antes do tempo, o risco de formação de coágulos no sangue pode aumentar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Eliquis pode ser administrado para três condições médicas diferentes. Os efeitos secundários conhecidos e a frequência com que ocorrem em cada uma destas condições médicas podem ser diferentes e estão listados abaixo em separado. No caso destas condições, o efeito secundário geral mais frequente de Eliquis é a hemorragia que pode ser potencialmente fatal e requer cuidados médicos imediatos.

Os efeitos secundários que se seguem são conhecidos se tomar Eliquis para a prevenção da formação de coágulos no sangue após cirurgia de colocação de prótese da anca ou joelho.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Anemia que pode causar cansaço ou palidez
- Hemorragia incluindo:
    - nódoas negras e inchaço
- Náuseas (sentir-se enjoado)

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Número diminuído de plaquetas no sangue (podendo afetar a coagulação)
- Hemorragia:
    - após cirurgia incluindo nódoas negras e inchaço, ferida/incisão cirúrgica com perdas de sangue ou líquido (secreção da ferida) ou local de injeção
    - hemorragia no estômago, intestino ou sangue vivo/vermelho nas fezes
    - sangue na urina
    - do nariz
    - da vagina
- pressão arterial baixa que pode causar sensação de desmaio ou batimentos cardíacos acelerados
- análises laboratoriais ao sangue podem mostrar:
    - perturbações na função do fígado
    - um aumento de algumas enzimas do fígado
    - um aumento da bilirrubina, um produto de degradação dos glóbulos vermelhos do sangue que pode causar amarelecimento da pele e olhos.
- comichão

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Reações alérgicas (hipersensibilidade) que podem causar: inchaço da face, lábios, boca, língua e/ou garganta e dificuldade em respirar. **Contacte o seu médico imediatamente** se tiver algum destes sintomas.
- Hemorragia:
    - nos músculos
    - nos olhos
    - nas gengivas e presença de sangue na saliva quando tosse
    - no reto
- Perda de cabelo

Desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- Hemorragia:
    - no cérebro ou na coluna vertebral,

- nos pulmões ou garganta
- na boca
- no abdómen ou no espaço atrás da cavidade abdominal
- de uma hemorroida
- análises laboratoriais detetando presença de sangue nas fezes e na urina

- Erupção cutânea

Os efeitos secundários que se seguem são conhecidos se tomar Eliquis para a prevenção da formação de coágulos no sangue no coração em doentes com batimento cardíaco irregular e pelo menos outro fator de risco adicional.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Hemorragia incluindo:
  - nos olhos
  - no estômago ou intestino
  - no reto
  - sangue na urina
  - do nariz
  - das gengivas
  - nódoas negras e inchaço
- Anemia que pode causar cansaço ou palidez
- pressão arterial baixa que pode causar sensação de desmaio ou batimentos cardíacos acelerados
- Náuseas (sensação de doença)
- As análises laboratoriais ao sangue podem mostrar:
  - um aumento na gama-glutamiltransferase (GGT)

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Hemorragia:
  - no cérebro ou na coluna vertebral
  - na boca ou presença de sangue na saliva quando tosse
  - no abdómen ou da vagina
  - sangue vivo/vermelho nas fezes
  - hemorragia após cirurgia incluindo nódoas negras e inchaço, perdas de sangue ou líquido da ferida/incisão cirúrgica (secreção da ferida) ou do local de injeção
  - de uma hemorroida
  - análises laboratoriais detetando presença de sangue nas fezes e na urina
- Número diminuído de plaquetas no sangue (podendo afetar a coagulação)
- As análises laboratoriais ao sangue podem mostrar:
  - perturbações na função do fígado
  - um aumento de algumas enzimas do fígado
  - um aumento da bilirrubina, um produto de degradação dos glóbulos vermelhos do sangue que pode causar amarelecimento da pele e olhos
- Erupção cutânea
- comichão
- Perda de cabelo
- reações alérgicas (hipersensibilidade) que podem causar: inchaço da face, lábios, boca, língua e/ou garganta e dificuldade em respirar. **Contacte o seu médico imediatamente** se tiver algum destes sintomas.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Hemorragia:
  - nos pulmões ou garganta
  - no espaço atrás da cavidade abdominal
  - nos músculos

Os efeitos secundários que se seguem são conhecidos se tomar Eliquis para o tratamento ou a prevenção do reaparecimento de coágulos no sangue nas veias das suas pernas e coágulos no sangue nos vasos sanguíneos dos seus pulmões.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Hemorragia incluindo:
    - do nariz
    - das gengivas
    - sangue na urina
    - nódoas negras e inchaço
    - no estômago, intestino e do reto
    - na boca
    - da vagina
- Anemia que pode causar cansaço ou palidez
- Número diminuído de plaquetas no sangue (podendo afetar a coagulação)
- Náuseas (sentir-se enjoado)
- Erupção cutânea
- As análises laboratoriais ao sangue podem mostrar:
    - um aumento na gama-glutamiltransferase (GGT) ou na alanina aminotransferase (ALT)

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Pressão arterial baixa que pode causar sensação de desmaio ou batimentos cardíacos acelerados
- Hemorragia:
    - nos olhos
    - na boca ou presença de sangue na saliva quando tosse
    - sangue vivo/vermelho nas fezes
    - análises laboratoriais detetando presença de sangue nas fezes e na urina
    - hemorragia após cirurgia incluindo nódoas negras e inchaço, perdas de sangue ou líquido da ferida/incisão cirúrgica (secreção da ferida) ou do local de injeção
    - de uma hemorroida
    - nos músculos
- comichão
- Perda de cabelo
- reações alérgicas (hipersensibilidade) que podem causar: inchaço da face, lábios, boca, língua e/ou garganta e dificuldade em respirar. **Contacte o seu médico imediatamente** se tiver algum destes sintomas.
- As análises laboratoriais ao sangue podem mostrar:
    - perturbações na função do fígado
    - um aumento de algumas enzimas do fígado
    - um aumento da bilirrubina, um produto de degradação dos glóbulos vermelhos do sangue que pode causar amarelecimento da pele e olhos.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Hemorragia:
- no cérebro ou na coluna vertebral
- nos pulmões

Desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Hemorragia:
- no abdómen ou no espaço atrás da cavidade abdominal

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Eliquis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Eliquis

- A substância ativa é o apixabano. Cada comprimido contém 2,5 mg de apixabano.
- Os outros componentes são:
  - Núcleo do comprimido: **lactose anidra**, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio (E470b).
  - Revestimento: **lactose mono-hidratada**, metil-hidroxipropilcelulose (E464), dióxido de titânio (E171), triacetato de glicerilo, óxido de ferro amarelo (E172)

Consulte a secção 2 "Eliquis contém lactose (um tipo de açúcar) e sódio".

Qual o aspeto de Eliquis e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película são amarelos, redondos e gravados com “893” num dos lados e “2½” no outro lado.

- São acondicionados em blisters em embalagens de 10, 20, 60, 168 e 200 comprimidos revestidos por película.
- Também estão disponíveis, para hospitais, embalagens com blisters para dose unitária com 60 x 1 e com 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Cartão de Alerta do Doente: informação de utilização

No interior da embalagem de Eliquis irá encontrar junto com o Folheto Informativo um Cartão de Alerta do Doente ou o seu médico poderá dar-lhe um cartão semelhante.

Este Cartão de Alerta do Doente inclui informação que lhe será útil e irá alertar os médicos de que está a tomar Eliquis. **Deve manter este cartão sempre consigo.**

1. Pegue no cartão

2. Destaque o seu idioma (facilitado pelo picotado)

3. Preencha as secções seguintes ou peça ao seu médico que o faça:

   - Nome:
   - Data de Nascimento:
   - Indicação:
   - Dose: mg duas vezes por dia
   - Nome do Médico:
   - Contacto do Médico:

4. Dobre o cartão e mantenha-o sempre consigo

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Itália

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemanha

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0) 1 483 3625

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }.

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Eliquis 5 mg comprimidos revestidos por película
Apixabano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Eliquis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Eliquis
3. Como tomar Eliquis
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Eliquis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Eliquis e para que é utilizado

Eliquis contém o componente ativo apixabano e pertence a um grupo de medicamentos chamados anticoagulantes. Este medicamento ajuda a prevenir a formação de coágulos no sangue através do bloqueio do Fator Xa, que é um importante componente da formação de coágulos.

Eliquis é utilizado em adultos:
- na prevenção da formação de coágulos no sangue no coração em doentes com batimento cardíaco irregular (fibrilhação auricular) e pelo menos outro fator de risco adicional. Os coágulos no sangue podem-se romper e deslocar para o cérebro causando um acidente vascular cerebral ou para outros órgãos impedindo o fluxo de sangue normal nesse órgão (também conhecido como embolismo sistémico). Um acidente vascular cerebral pode ser potencialmente fatal e requer cuidados médicos de imediato.
- no tratamento de coágulos no sangue nas veias das suas pernas (trombose venosa profunda) e nos vasos sanguíneos dos seus pulmões (embolia pulmonar), e na prevenção do reaparecimento de coágulos no sangue nos vasos sanguíneos das suas pernas e/ou pulmões.

2. O que precisa de saber antes de tomar Eliquis

Não tome Eliquis se:
- **tem alergia** a apixabano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- está a **sangrar excessivamente**
- tem uma **doença num órgão** do corpo que aumenta o risco de hemorragia (sangramento) grave (tal como **úlcera recente ou activa** do estômago ou intestino, **hemorragia recente no cérebro**)
- tem **doença do fígado** que provoca aumento do risco de hemorragia (coagulopatia hepática)
- está a **tomar medicamentos para prevenir a coagulação do sangue** (por exemplo, varfarina, rivaroxabano, dabigatrano ou heparina), a não ser se estiver a alterar o tratamento anticoagulante, enquanto tiver uma linha venosa ou arterial e lhe for administrada heparina através desta linha para a

manter aberta, ou se um tubo for inserido no seu vaso sanguíneo (ablação por cateter) para tratar um batimento cardíaco irregular (arritmia).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento se tiver algum dos seguintes:
- **aumento do risco de hemorragia**, tais como:
    - **alterações hemorrágicas**, incluindo condições que resultem numa atividade diminuída das plaquetas
    - **tensão arterial muito elevada,** não controlada por tratamento médico
    - se tiver idade superior a 75 anos
    - se tiver peso igual ou inferior a 60 kg

- **doença grave dos rins ou se estiver a fazer diálise**
- **problema no fígado ou antecedentes de problema no fígado**
  Eliquis será utilizado com precaução nos doentes com alterações no fígado.
- se tiver uma **prótese valvular cardíaca**
- se o seu médico verificar que a sua pressão arterial é instável ou outro tratamento ou cirúrgia esteja planeado para retirar o coágulo no sangue dos seus pulmões

Tome especial cuidado com Eliquis
- se tem uma doença chamada síndrome antifosfolipídica (uma doença do sistema imunitário que provoca um aumento do risco de coágulos sanguíneos), informe o seu médico, que decidirá se o tratamento necessita de ser alterado.

Se necessitar de uma cirurgia ou procedimento que possa causar hemorragia, o seu médico poderá pedir-lhe para parar temporariamente este medicamento por um curto período de tempo. Se não tiver a certeza se um procedimento pode causar hemorragia, pergunte ao seu médico.

Crianças e adolescentes

Eliquis não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Eliquis

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem aumentar ou diminuir os efeitos de Eliquis. O seu médico irá decidir se deve ser tratado com Eliquis enquanto estiver a tomar estes medicamentos e como deve ser vigiado.

Os seguintes medicamentos podem aumentar os efeitos de Eliquis e aumentar a probabilidade de uma hemorragia não desejada:
- alguns **medicamentos para infeções causadas por fungos** (por exemplo cetoconazol, etc)
- alguns **medicamentos antivirais para o VIH/SIDA** (por exemplo, ritonavir)
- outros **medicamentos utilizados para diminuir a formação de coágulos sanguíneos** (por exemplo, enoxaparina, etc)
- **anti-inflamatórios** ou **medicamentos para as dores** (por exemplo, ácido acetilsalicílico ou naproxeno). Especialmente se tiver mais de 75 anos de idade e estiver a tomar ácido acetilsalicílico, poderá ter maiores probabilidades de hemorragia.
- **medicamentos para a pressão arterial elevada ou problemas cardíacos** (por exemplo, diltiazem)
- **medicamentos antidepressivos** designados **inibidores seletivos da recaptação da serotonina** ou **inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina**

Os seguintes medicamentos podem diminuir a capacidade de Eliquis ajudar na prevenção da formação de coágulos no sangue:
- **medicamentos para prevenir epilepsia ou convulsões** (por exemplo, fenitoína, etc)
- **hipericão** (suplemento à base de plantas utilizado para a depressão)
- **medicamentos para tratar a tuberculose** ou **outras infeções** (por exemplo, rifampicina)

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Os efeitos de Eliquis na gravidez e no feto são desconhecidos. Não deve tomar Eliquis se está grávida. **Contacte o seu médico imediatamente** se ficou grávida enquanto estava a tomar Eliquis.

Não se sabe se Eliquis passa para o leite humano materno. Consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento enquanto estiver a amamentar. Estes irão recomendar se deve parar de amamentar ou interromper/não iniciar a toma de Eliquis.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Eliquis não mostrou diminuir a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Eliquis contém lactose (um tipo de açúcar) e sódio.

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Eliquis

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Dose

Engolir o comprimido com um copo com água. Eliquis pode ser tomado com ou sem alimentos.
Tente tomar os comprimidos à mesma hora todos os dias para ter o melhor efeito do tratamento.

Caso tenha dificuldade em engolir o comprimido inteiro, fale com o seu médico sobre outras maneiras de tomar Eliquis. O comprimido pode ser esmagado e misturado com água, com dextrose 5% em água, sumo de maçã ou puré de maçã, imediatamente antes de o tomar.

Instruções para esmagamento:
- Esmague os comprimidos com um almofariz e um pilão.
- Transfira o pó cuidadosamente para um recipiente adequado e de seguida, misture o pó com um pouco de, por exemplo, 30 ml (2 colheres de sopa) de água ou um dos outros líquidos mencionados acima para fazer a mistura.
- Engula a mistura.
- Lave o almofariz e o pilão que utilizou para esmagar o comprimido e o recipiente, com um pouco de água ou um dos outros líquidos (por exemplo, 30 ml), e engula este líquido de lavagem.

Se necessário, o seu médico deve dar-lhe os comprimidos de Eliquis esmagados, misturados em 60 ml de água ou 5% de dextrose em água, através de um tubo nasogástrico.

Tome Eliquis como recomendado para o seguinte:

Na prevenção da formação de coágulos no sangue no coração em doentes com batimento cardíaco irregular e pelo menos um fator de risco adicional.

A dose recomendada é de um comprimido de **5 mg** de Eliquis duas vezes por dia.

A dose recomendada é de um comprimido de **2,5 mg** de Eliquis duas vezes por dia se:

- tiver o **funcionamento dos rins muito reduzido**
- **dois ou mais dos seguintes forem aplicáveis à sua condição:**
  - os resultados das suas análises ao sangue sugerirem que os seus rins funcionam mal (valor da creatinina sérica 1,5 mg/dl (133 micromol/l) ou superior)
  - idade igual ou superior a 80 anos
  - peso igual ou inferior a 60 kg.

A dose recomendada é um comprimido duas vezes por dia, por exemplo, um de manhã e um à noite. O seu médico decidirá durante quanto tempo deverá continuar o tratamento.

Para tratamento de coágulos no sangue nas veias das suas pernas e coágulos no sangue nos vasos sanguíneos dos seus pulmões

A dose recomendada é **dois comprimidos** de Eliquis **5 mg** duas vezes por dia durante os primeiros 7 dias, por exemplo, dois de manhã e dois à noite.
Após 7 dias, a dose recomendada é **um comprimido** de Eliquis **5 mg** duas vezes por dia, por exemplo, um de manhã e um à noite. Tente tomar os comprimidos à mesma hora todos os dias para ter o melhor efeito do tratamento.

Para prevenção do reaparecimento de coágulos no sangue após completar 6 meses de tratamento

A dose recomendada é um comprimido de Eliquis **2,5 mg** duas vezes por dia, por exemplo, um de manhã e um à noite. Tente tomar os comprimidos à mesma hora todos os dias para ter o melhor efeito do tratamento.
O seu médico decidirá durante quanto tempo deverá continuar o tratamento.

O seu médico poderá alterar o seu tratamento anticoagulante do seguinte modo:

- *Alterar de Eliquis para medicamentos anticoagulantes*
Parar de tomar Eliquis. Iniciar o tratamento com os medicamentos anticoagulantes (por exemplo heparina) na altura em que estaria a tomar o comprimido seguinte.

- *Alterar de medicamentos anticoagulantes para Eliquis*
Parar de tomar os medicamentos anticoagulantes. Iniciar o tratamento com Eliquis na altura em que estaria a tomar a dose seguinte do medicamento anticoagulante, depois prosseguir normalmente.

- *Alterar o tratamento com anticoagulantes contendo antagonistas da vitamina K (por exemplo varfarina) para Eliquis*
Parar de tomar o medicamento contendo o antagonista da vitamina K O seu médico necessitará de lhe realizar análises ao sangue e indicar quando começará a tomar Eliquis.

- *Alterar de Eliquis para tratamento anticoagulante contendo antagonistas da vitamina K (por exemplo varfarina).*
Se o seu médico lhe disser que tem de começar a tomar o medicamento contendo um antagonista da vitamina K, continuar a tomar Eliquis durante pelo menos 2 dias após a primeira dose do medicamento contendo o antagonista da vitamina K. O seu médico necessitará de lhe realizar análises ao sangue e indicar quando começará a tomar Eliquis.

Doentes submetidos a cardioversão

Se o seu ritmo cardíaco for anormal e houver necessidade de normalizá-lo através de um procedimento chamado cardioversão, tome Eliquis tal como indicado pelo seu médico, de forma a prevenir coágulos de sangue nos vasos sanguíneos do seu cérebro e noutros vasos sanguíneos do seu corpo.

Se tomar mais Eliquis do que deveria

Contacte o seu médico imediatamente se tomou mais Eliquis do que a dose que o médico lhe receitou. Leve consigo a embalagem do medicamento mesmo que já não tenha comprimidos.

Se tomar mais Eliquis do que o recomendado poderá ter um aumento do risco de hemorragia. Se ocorrer hemorragia poderá ser necessária cirurgia, transfusões de sangue ou outros tratamentos que possam reverter a atividade antifator Xa.

Caso se tenha esquecido de tomar Eliquis

- Tome a dose assim que se lembrar e:
  - tome a próxima dose de Eliquis à hora habitual
  - depois prosseguir normalmente.

Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, **se não tem a certeza do que fazer ou se se esqueceu de tomar mais do que uma dose**.

Se parar de tomar Eliquis

Não pare de tomar Eliquis sem falar primeiro com o seu médico, porque, se parar o tratamento antes do tempo, o risco de formação de coágulos no sangue pode aumentar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O efeito secundário mais frequente de Eliquis é a hemorragia que pode ser potencialmente fatal e requer cuidados médicos de imediato.

<u>Os efeitos secundários que se seguem são conhecidos se tomar Eliquis para a prevenção da formação de coágulos no sangue no coração em doentes com batimento cardíaco irregular e pelo menos outro fator de risco adicional.</u>

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Hemorragia incluindo:
  - nos olhos
  - no estômago ou intestino
  - no reto
  - sangue na urina
  - do nariz
  - das gengivas
  - nódoas negras e inchaço
- Anemia que pode causar cansaço ou palidez
- pressão arterial baixa que pode causar sensação de desmaio ou batimentos cardíacos acelerados
- Náuseas (sensação de doença)

- As análises laboratoriais ao sangue podem mostrar:
    - um aumento na gama-glutamiltransferase (GGT)

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Hemorragia:
    - no cérebro ou na coluna vertebral
    - na boca ou presença de sangue na saliva quando tosse
    - no abdómen ou da vagina
    - sangue vivo/vermelho nas fezes
    - hemorragia após cirurgia incluindo nódoas negras e inchaço, perdas de sangue ou líquido da ferida/incisão cirúrgica (secreção da ferida) ou do local de injeção
    - de uma hemorroida
    - análises laboratoriais detetando presença de sangue nas fezes e na urina
- Número diminuído de plaquetas no sangue (podendo afetar a coagulação)
- As análises laboratoriais ao sangue podem mostrar:
    - perturbações na função do fígado
    - um aumento de algumas enzimas do fígado
    - um aumento da bilirrubina, um produto de degradação dos glóbulos vermelhos do sangue que pode causar amarelecimento da pele e olhos.
- Erupção cutânea
- comichão
- Perda de cabelo
- reações alérgicas (hipersensibilidade) que podem causar: inchaço da face, lábios, boca, língua e/ou garganta e dificuldade em respirar. **Contacte o seu médico imediatamente** se tiver algum destes sintomas.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Hemorragia:
    - nos pulmões ou garganta
    - no espaço atrás da cavidade abdominal
    - nos músculos

<u>Os efeitos secundários que se seguem são conhecidos se tomar Eliquis para o tratamento ou a prevenção do reaparecimento de coágulos no sangue nas veias das suas pernas e coágulos no sangue nos vasos sanguíneos dos seus pulmões.</u>

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Hemorragia incluindo:
    - do nariz
    - das gengivas
    - sangue na urina
    - nódoas negras e inchaço
    - no estômago, intestino e do reto
    - na boca
    - da vagina
- Anemia que pode causar cansaço ou palidez
- Número diminuído de plaquetas no sangue (podendo afetar a coagulação)
- Náuseas (sentir-se enjoado)
- Erupção cutânea
- As análises laboratoriais ao sangue podem mostrar:
    - um aumento na gama-glutamiltransferase (GGT) ou na alanina aminotransferase (ALT)

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- pressão arterial baixa que pode causar sensação de desmaio ou batimentos cardíacos acelerados
- Hemorragia:
    - nos olhos
    - na boca ou presença de sangue na saliva quando tosse
    - sangue vivo/vermelho nas fezes
    - análises laboratoriais detetando presença de sangue nas fezes e na urina
    - hemorragia após qualquer cirurgia incluindo nódoas negras e inchaço, perdas de sangue ou líquido da ferida/incisão cirúrgica (secreção da ferida) ou do local de injeção
    - de uma hemorroida
    - nos músculos
- comichão
- Perda de cabelo
- reações alérgicas (hipersensibilidade) que podem causar: inchaço da face, lábios, boca, língua e/ou garganta e dificuldade em respirar. **Contacte o seu médico imediatamente** se tiver algum destes sintomas.
- As análises laboratoriais ao sangue podem mostrar:
    - perturbações na função do fígado
    - um aumento de algumas enzimas do fígado
    - um aumento da bilirrubina, um produto de degradação dos glóbulos vermelhos do sangue que pode causar amarelecimento da pele e olhos.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Hemorragia:
- no cérebro ou na coluna vertebral
- nos pulmões

Desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Hemorragia:
- no abdómen ou no espaço atrás da cavidade abdominal

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Eliquis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Eliquis

- A substância ativa é o apixabano. Cada comprimido contém 5 mg de apixabano.
- Os outros componentes são:
  - Núcleo do comprimido: **lactose anidra**, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio (E470b).
  - Revestimento: **lactose mono-hidratada,** metil-hidroxipropilcelulose (E464), dióxido de titânio (E171), triacetato de glicerilo, óxido de ferro vermelho (E172).

Consulte a secção 2 "Eliquis contém lactose (um tipo de açúcar) e sódio".

Qual o aspeto de Eliquis e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película são cor de rosa, ovais e gravados com “894” num dos lados e “5” no outro lado.

- São acondicionados em blisters em embalagens de 14, 20, 28, 56, 60, 168 e 200 comprimidos revestidos por película.
- Também estão disponíveis, para hospitais, embalagens com blisters para dose unitária com 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Cartão de Alerta do Doente: informação de utilização

No interior da embalagem de Eliquis irá encontrar junto com o Folheto Informativo um Cartão de Alerta do Doente ou o seu médico poderá dar-lhe um cartão semelhante.
Este Cartão de Alerta do Doente inclui informação que lhe será útil e irá alertar os médicos de que está a tomar Eliquis. **Deve manter este cartão sempre consigo.**

1. Pegue no cartão

2. Destaque o seu idioma (facilitado pelo picotado)

3. Preencha as secções seguintes ou peça ao seu médico que o faça:

   - Nome:
   - Data de Nascimento:
   - Indicação:
   - Dose: mg duas vezes por dia
   - Nome do Médico:
   - Contacto do Médico:

4. Dobre o cartão e mantenha-o sempre consigo

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Itália

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemanha

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }.

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