



# Axaban-Denk [apixabano]

Versão 3.0 / Maio 2022

Este material didático é fornecido para minimizar o risco de hemorragia associado à utilização de apixabano e para orientar os profissionais de saúde na gestão desse risco.

É importante notificar suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento. Esta comunicação permite o controlo contínuo da relação benefício/risco do medicamento. Os profissionais de saúde e os doentes são convidados a notificar quaisquer suspeitas de reacções adversas a medicamentos através do seu nacional sistema nacional de notificação.

# GUIA do Prescritor

## Índice de conteúdos

- 3 Cartão de Alerta do doente
- 3 Indicação terapêutica: Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular com um ou mais fatores de risco
  - 3 *Recomendações de posologia*
  - 3 *Redução da dose*
  - 3 *Dose esquecida*
  - 4 *Doentes com compromisso renal*
  - 4 *Doentes com compromisso hepático*
  - 4 *Doentes submetidos a ablação por catéter*
  - 4 *Doentes sujeitos a cardioversão*
- 4 Indicação terapêutica: Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) e prevenção de TVP recorrente e EP em adultos
  - 4 *Recomendações de posologia*
  - 5 *Dose esquecida*
  - 5 *Doentes com compromisso renal*
  - 5 *Doentes com compromisso hepático*
  - 5 *Doentes com embolia pulmonar hemodinamicamente instáveis ou que possam ser sujeitos a trombólise ou embolectomia pulmonar*
  - 5 *Doentes com cancro ativo*
- 6 Indicação terapêutica: Prevenção de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva do quadril ou joelho
  - 6 *Recomendações de posologia*
  - 6 *Dose esquecida*
  - 6 *Doentes com compromisso renal*
  - 6 *Doentes com compromisso hepático*
- 6 Alteração do tratamento de e para Axaban-Denk
  - 6 *Alteração do tratamento com antagonistas da vitamina K (AVK) para Axaban-Denk*
  - 7 *Alteração do tratamento de Axaban-Denk para antagonistas da vitamina K*
- 7 Populações com risco de hemorragia potencialmente aumentado
- 8 Cirurgia e procedimentos invasivos em geral
- 9 Necessidade de interrupção temporária
- 9 Anestesia ou punção espinal/epidural
- 9 Gestão da sobredosagem e hemorragia
- 10 A utilização de testes de coagulação
- 11 Referências

## Cartão de Alerta do doente

A cada doente medicado com Axaban-Denk 2,5 mg ou 5 mg deve ser fornecido um cartão de alerta e deve ser explicada a importância e consequências da terapêutica anticoagulante. Dentro da embalagem do medicamento, juntamente com o folheto informativo, encontra-se o cartão de alerta do doente.

Deve ser discutido especificamente com os doentes a importância da adesão ao tratamento, os sinais ou sintomas de hemorragia e quando procurar um profissional de saúde.

Este cartão de alerta do doente fornece informação aos profissionais de saúde sobre a terapêutica anticoagulante e contém informação importante de contato em caso de emergência.

O doente deve ser aconselhado a ter sempre consigo o cartão de alerta do doente e a apresentá-lo a todos os profissionais de saúde incluindo farmacêuticos. Também deve ser lembrado da necessidade de informar os profissionais de saúde de que está a tomar Axaban-Denk caso necessite de ser submetido a cirurgia ou procedimentos invasivos em geral.

## Indicação terapêutica: Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular com um ou mais fatores de risco <sup>1,2</sup>

Os fatores de risco para acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular não valvular incluem acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévios, idade  $\geq 75$  anos, hipertensão, diabetes mellitus e insuficiência cardíaca sintomática (Classe NYHA  $\geq$  II).

## Recomendações de posologia

A dose recomendada de Axaban-Denk é de 5 mg, tomada por via oral duas vezes por dia, com água, com ou sem alimentos. A terapêutica deve ser mantida a longo prazo (Figura 1).

Figura 1



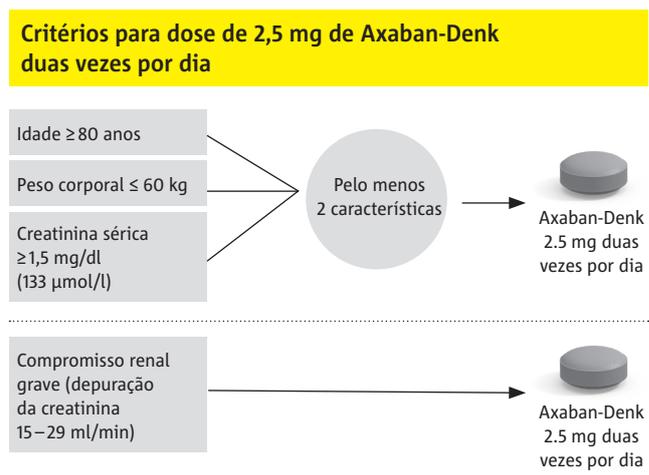
Para doentes que sejam incapazes de engolir o comprimido inteiro, os comprimidos de Axaban-Denk podem ser esmagados e dissolvidos em água, ou em 5 % de glicose em água, ou em sumo de maçã ou misturados com puré de maçã e administrados imediatamente por via oral. Alternativamente, os comprimidos de Axaban-Denk podem ser esmagados e dissolvidos em 60 ml de água ou em 5 % de glicose em água e administrados imediatamente através de um tubo nasogástrico. Os comprimidos esmagados de Axaban-Denk são estáveis em água, em 5 % de glicose em água, em sumo de maçã e em puré de maçã por até 4 horas.

## Redução da dose

Em doentes com, pelo menos, duas das seguintes características: idade  $\geq 80$  anos, peso corporal  $\leq 60$  kg ou creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl (133  $\mu$ mol/l), a dose recomendada de Axaban-Denk é de 2,5 mg tomada por via oral, duas vezes por dia (Figura 2).

Os doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 15–29 ml/min) devem também receber Axaban-Denk 2,5 mg, duas vezes por dia (Figura 2).

Figura 2



## Dose esquecida

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

## Doentes com compromisso renal

Compromisso renal	
Doentes a realizar diálise	Não recomendado
Insuficiência renal (depuração da creatinina < 15 ml/min)	Não recomendado
Compromisso renal grave (depuração da creatinina 15–29 ml/min)	Redução da dose para 2,5 mg duas vezes por dia
Compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51–80 ml/min) ou moderado (depuração da creatinina 30–50 ml/min)	5 mg duas vezes por dia. Não é necessário efetuar ajuste da dose a menos que o doente preencha os critérios para redução de dose para 2,5 mg duas vezes por dia com base na idade, peso corporal e/ou creatinina sérica ( <i>consultar as secções sobre posologia</i> ).

## Doentes com compromisso hepático

Compromisso hepático	
Doença hepática associada a coagulopatia e a um risco de hemorragia clinicamente relevante	Contraindicado
Compromisso hepático grave	Não recomendado
Compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh A ou B)	Utilizar com precaução. Não é necessário efetuar ajuste da dose

Antes de se iniciar Axaban-Denk devem ser efetuados testes à função hepática. Os doentes com os valores das enzimas do fígado aumentados, alanina aminotransferase (ALT) / aspartato aminotransferase (AST)  $> 2 \times$  Limite Superior do Normal (LSN), ou bilirrubina total  $\geq 1,5 \times$  LSN foram excluídos dos estudos clínicos. Consequentemente, Axaban-Denk deve ser utilizado com precaução nesta população.

## Doentes submetidos a ablação por catéter

Os doentes submetidos a ablação por catéter para a fibrilhação auricular podem continuar a utilizar Axaban-Denk.

## Doentes sujeitos a cardioversão

Os doentes com fibrilhação auricular não valvular que possam necessitar de cardioversão podem iniciar ou continuar a tomar Axaban-Denk.

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

das. Para os doentes em que for detetado previamente um trombo intracardíaco, devem ser seguidas as diretrizes médicas estabelecidas antes da cardioversão.

Estado do doente	O doente cumpre os critérios para redução da dose?	Esquema posológico
Iniciar o tratamento com Axaban-Denk	Não	5 mg duas vezes por dia durante, pelo menos, 2,5 dias (5 doses únicas) antes da cardioversão
	Sim	2,5 mg duas vezes por dia durante, pelo menos, 2,5 dias (5 doses únicas) antes da cardioversão
Tempo insuficiente antes da cardioversão para administrar 5 doses de Axaban-Denk.	Não	10 mg de dose de carga pelo menos 2 horas antes da cardioversão, seguidos de 5 mg duas vezes por dia
	Sim	5 mg de dose de carga pelo menos 2 horas antes da cardioversão, seguidos de 2,5 mg duas vezes por dia

Para todos os doentes submetidos a cardioversão, é necessário confirmar que o doente tomou Axaban-Denk conforme prescrito antes da cardioversão. A decisão sobre o início e a duração do tratamento deve ter em consideração as recomendações estabelecidas para a terapêutica anticoagulante em doentes sujeitos a cardioversão.

## Indicação terapêutica: Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) e prevenção de TVP recorrente e EP em adultos <sup>1,2</sup>

### Recomendações de posologia

A dose recomendada de Axaban-Denk para o tratamento de TVP aguda e tratamento de EP é de 10 mg por via oral duas vezes por dia durante os primeiros 7 dias, seguido de 5 mg via oral duas vezes por dia, tomada com água, com ou sem alimentos.

Segundo as normas de orientação clínica, a terapêutica de curta duração (pelo menos 3 meses) deve basear-se em fatores de risco transitórios/reversíveis (por exemplo, cirurgia recente, trauma, imobilização).

A dose recomendada de Axaban-Denk para a prevenção de TVP recorrente e EP é de 2,5 mg duas vezes por dia, tomada com água via oral, com ou sem alimentos.

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 Axaban-Denk 5 mg duas vezes por dia ou com outro anticoagulante, conforme abaixo indicado na Figura 3.

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

Para doentes que sejam incapazes de deglutir o comprimido inteiro, os comprimidos de Axaban-Denk podem ser esmagados e dissolvidos em água, ou em 5% de glicose em água, ou em sumo de maçã, ou misturados com puré de maçã e administrados imediatamente por via oral. Alternativamente, os comprimidos de Axaban-Denk podem ser esmagados e dissolvidos em 60 ml de água, ou em 5% de glicose em água e administrados imediatamente através de um tubo nasogástrico. Os comprimidos esmagados de Axaban-Denk são estáveis em água, em 5% de glicose em água, em sumo de maçã e em puré de maçã até 4 horas.

### Dose esquecida

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

### Doentes com compromisso renal

Compromisso renal	
Doentes a realizar diálise	Não recomendado
Insuficiência renal (depuração da creatinina <15 ml/min)	Não recomendado
Compromisso renal grave (depuração da creatinina 15–29 ml/min)	Utilizar com precaução
Compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51–80 ml/min) ou moderado (depuração da creatinina 30–50 ml/min)	Não é necessário efetuar ajuste da dose

Figura 3

Dose	 Manhã	 Noite	Dose Diária
<b>Tratamento de TVP ou EP aguda (pelo menos 3 meses)</b>			
<b>Dia 1 – 7:</b> 10 mg duas vezes por dia →	 Axaban-Denk 5 mg	 Axaban-Denk 5 mg	20 mg
<b>A partir do dia 8:</b> 5 mg duas vezes por dia →	 Axaban-Denk 5 mg	 Axaban-Denk 5 mg	10 mg
<b>Prevenção de TVP recorrente e/ou EP após completar 6 meses de tratamento anticoagulante</b>			
2.5 mg duas vezes por dia →	 Axaban-Denk 2.5 mg	 Axaban-Denk 2.5 mg	5 mg

### Doentes com compromisso hepático

Compromisso hepático	
Doença hepática associada a coagulopatia e a um risco de hemorragia clinicamente relevante	Contraindicado
Compromisso hepático grave	Não recomendado
Compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh A ou B)	Utilizar com precaução Não é necessário efetuar ajuste da dose

Antes de se iniciar Axaban-Denk devem ser efetuados testes à função hepática. Os doentes com os valores das enzimas do fígado aumentados, ALT/AST >2 × LSN, ou bilirrubina total ≥1,5 × LSN foram excluídos dos estudos clínicos. Consequentemente, Axaban-Denk deve ser utilizado com precaução nesta população.

### Doentes com embolia pulmonar hemodinamicamente instáveis ou que possam ser sujeitos a trombólise ou embolectomia pulmonar

Axaban-Denk 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.

### Doentes com cancro ativo

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

## Indicação terapêutica: Prevenção de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva do quadril ou joelho <sup>1</sup>

### Recomendações de posologia

A dose recomendada de Axaban-Denk é de 2,5 mg duas vezes por dia, tomada por via oral com água, com ou sem alimentos. 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**.

Para doentes que sejam incapazes de deglutir o comprimido inteiro, os comprimidos de Axaban-Denk podem ser esmagados e dissolvidos em água, ou em 5% de glicose em água, ou em sumo de maçã, ou misturados com puré de maçã e administrados imediatamente por via oral. Alternativamente, os comprimidos de Axaban-Denk podem ser esmagados e dissolvidos em 60 ml de água ou em 5% de glicose em água e administrados imediatamente através de um tubo nasogástrico. Os comprimidos esmagados de Axaban-Denk são estáveis em água, em 5% de glicose em água, em sumo de maçã e em puré de maçã até 4 horas.

### Dose esquecida

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

### Doentes com compromisso renal

Compromisso renal	
Doentes a realizar diálise	Não recomendado
Insuficiência renal (depuração da creatinina < 15 ml/min)	Não recomendado
Compromisso renal grave (depuração da creatinina 15–29 ml/min)	Utilizar com precaução
Compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51–80 ml/min) ou moderado (depuração da creatinina 30–50 ml/min)	Não é necessário efetuar ajuste da dose

### Doentes com compromisso hepático

Compromisso hepático	
Doença hepática associada a coagulopatia e a um risco de hemorragia clinicamente relevante	Contraindicado
Compromisso hepático grave	Não recomendado
Compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh A ou B)	Utilizar com precaução Não é necessário efetuar ajuste da dose

Antes de se iniciar Axaban-Denk devem ser efetuados testes à função hepática. Os doentes com os valores das enzimas do fígado aumentados, ALT/AST > 2 × LSN, ou bilirrubina total ≥ 1.5 × LSN foram excluídos dos estudos clínicos. Consequentemente, Axaban-Denk deve ser utilizado com precaução nesta população.

### Alteração do tratamento de e para Axaban-Denk <sup>1,2</sup>

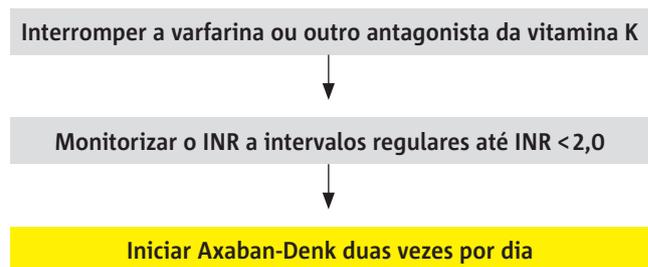
A alteração do tratamento de anticoagulantes por via parentérica para Axaban-Denk (e vice-versa) pode ser efetuada na dose seguinte programada.

Estes medicamentos não devem ser administrados em simultâneo.

### Alteração do tratamento com antagonistas da vitamina K (AVK) para Axaban-Denk

Em caso de alteração do tratamento com um antagonista da vitamina K para Axaban-Denk, interromper a varfarina ou outro antagonista da vitamina K e iniciar Axaban-Denk quando o Rácio Internacional Normalizado (INR) for < 2,0 (Figura 4).

Figura 4



## Alteração do tratamento de Axaban-Denk para antagonistas da vitamina K

Caso se altere a terapêutica de Axaban-Denk para um antagonista da vitamina K, deve-se continuar a administração de Axaban-Denk durante pelo menos 2 dias após o início do antagonista da vitamina K. Após 2 dias de coadministração de Axaban-Denk e o antagonista da vitamina K, deve-se obter o INR antes da dose programada seguinte de Axaban-Denk. A coadministração de Axaban-Denk e antagonistas da vitamina K deve ser mantida até o INR ser  $\geq 2,0$ .

## Populações com risco de hemorragia potencialmente aumentado <sup>1, 2</sup>

Diversos subgrupos de doentes apresentam um risco aumentado de hemorragia e devem ser **cuidadosamente monitorizados** quanto a sinais e sintomas de complicações hemorrágicas. Axaban-Denk deve ser utilizado **com precaução** em situações com risco hemorrágico aumentado. A administração de Axaban-Denk deverá ser **interrompida** se ocorrer hemorragia grave.

### Lesão ou patologia com risco significativo de hemorragia major e circunstâncias em que está contraindicado.

Incluindo:

- Hemorragia ativa clinicamente significativa
- Doença hepática associada a coagulopatia com risco de hemorragia clinicamente relevante
- Úlcera gastrointestinal atual ou recente
- Presença de neoplasia maligna 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

### Interações com outros medicamentos que afetam a hemostase

<b>Anticoagulantes:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (por exemplo, enoxaparina, dalteparina), derivados da heparina (por exemplo, fondaparinux)</li><li>• Anticoagulantes orais (por exemplo, varfarina, rivaroxabano, dabigatran)</li></ul>	Devido ao maior risco de hemorragia, o tratamento concomitante de Axaban-Denk com qualquer outro agente anticoagulante está <b>contraindicado</b> , exceto em situações específicas de alteração de tratamento anticoagulante, quando a HNF for administrada em doses necessárias para manter um cateter central venoso ou arterial permanente, ou quando a HNF é administrada durante a ablação por cateter para a fibrilhação auricular
<b>Inibidores da agregação plaquetária:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptção da serotonina norepinefrina (IRSN)</li><li>• Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)</li></ul>	A utilização concomitante de Axaban-Denk com fármacos antiplaquetários aumenta o risco de hemorragia. Axaban-Denk deve ser utilizado com precaução quando coadministrado com ISRS/IRSN, AINE, ácido acetilsalicílico e/ou inibidores P2Y12 (ex. clopidogrel). Existe experiência limitada de coadministração com outros inibidores da agregação plaquetária (como antagonistas dos recetores GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextrano ou sulfimpirazona) ou agentes trombolíticos. Como esses agentes aumentam o risco de hemorragia, não é recomendada a administração concomitante desses medicamentos com Axaban-Denk.

**Fatores que podem aumentar a exposição a Axaban-Denk / aumentar os níveis plasmáticos de Axaban-Denk.**

Compromisso renal	<p>Ver seções sobre doentes com compromisso renal nas recomendações posológicas disponíveis para cada indicação</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não é recomendada a utilização em doentes com depuração de creatinina &lt;15 ml/min ou em doentes a realizar diálise</li> <li>• Não é necessário efetuar ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado</li> </ul> <p><b>Doentes com fibrilhação auricular não valvular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Os doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina 15–29 ml/min) devem receber a dose mais baixa de Axaban-Denk, 2,5 mg, duas vezes por dia</li> <li>• Os doentes com creatinina sérica ≥1,5 mg/dl (133 µmol/l) associada a idade ≥80 anos ou peso corporal ≤60 kg, devem receber a dose mais baixa de Axaban-Denk, 2,5 mg, duas vezes por dia</li> </ul>
Idosos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não é necessário efetuar ajuste da dose</li> </ul> <p><b>Doentes com fibrilhação auricular não valvular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não é necessário efetuar ajuste da dose, exceto em associação com outros fatores</li> </ul>
Baixo peso corporal ≤60 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não é necessário efetuar ajuste da dose</li> </ul> <p><b>Doentes com fibrilhação auricular não valvular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não é necessário efetuar ajuste da dose, exceto em associação com outros fatores</li> </ul>
Utilização concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 e da glicoproteína P (P-gp)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axaban-Denk não é recomendado em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com, por exemplo, antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) e inibidores das proteases do VIH (por exemplo, ritonavir)</li> </ul>
Utilização concomitante com agentes não considerados inibidores potentes quer da CYP3A4 e da P-gp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não é necessário efetuar ajuste da dose de Axaban-Denk quando coadministrado com, por exemplo, amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina e verapamilo</li> </ul>

**Fatores que podem diminuir a exposição a Axaban-Denk / reduzir os níveis plasmáticos de Axaban-Denk**

Utilização concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 e da glicoproteína P	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A utilização concomitante de Axaban-Denk com indutores potentes tanto da CYP3A4 quanto da glicoproteína P (por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão) pode levar a uma redução de aproximadamente 50% da exposição a Axaban-Denk e deve ser feita com precaução</li> </ul> <p><b>Tratamento de TVP ou EP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axaban-Denk não é recomendado</li> </ul>
--------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Cirurgia e procedimentos invasivos em geral <sup>1, 2, 3</sup>**

Axaban-Denk deve ser interrompido antes da cirurgia eletiva ou de procedimentos invasivos (excluindo a cardioversão e a ablação por cateter) com risco de hemorragia (consultar tabela abaixo).

Se a cirurgia ou outros procedimentos invasivos não puderem ser adiados, deve-se ter precaução tendo em consideração um risco aumentado de hemorragia. Este risco de hemorragia deve ser ponderado com a urgência da intervenção.

Na eventualidade de um doente tratado com Axaban-Denk necessitar de um procedimento eletivo, tal como cirurgia ou outro procedimento invasivo associado a um risco aumentado de hemorragia, Axaban-Denk deve ser interrompido antes do procedimento durante um período de tempo suficiente para reduzir o risco de hemorragia relacionada com a anticoagulação. A semivida de Axaban-Denk é de aproximadamente 12 horas. Uma vez que Axaban-Denk é um inibidor reversível do fator Xa, a sua atividade anticoagulante deve diminuir dentro de 24 a 48 horas depois da última dose administrada.

**Interrupção de Axaban-Denk antes de cirurgia eletiva/procedimento invasivo**

<b>Risco baixo de hemorragia</b> (inclui intervenções para os quais a hemorragia, se ocorrer, seja mínima, não crítica na localização e/ou facilmente controlável por hemóstase simples mecânica)	Pelo menos <b>24 horas</b> antes da cirurgia eletiva ou dos procedimentos invasivos
<b>Risco moderado ou elevado de hemorragia</b> (inclui intervenções para as quais a probabilidade de hemorragia clinicamente significativa não puder ser excluída, ou para as quais o risco de hemorragia não seja aceitável).	Pelo menos <b>48 horas</b> antes da cirurgia eletiva ou dos procedimentos invasivos

## Necessidade de interrupção temporária <sup>1,2</sup>

A interrupção de anticoagulantes, incluindo Axaban-Denk, por hemorragia ativa, cirurgia eletiva ou outros procedimentos invasivos coloca os doentes em risco aumentado de trombose. Devem ser evitadas omissões na terapia e, se a anticoagulação com Axaban-Denk tiver de ser temporariamente interrompida por qualquer razão, deve ser reiniciada logo que possível, desde que a situação clínica o permita e desde que tenha sido estabelecida hemostase adequada.

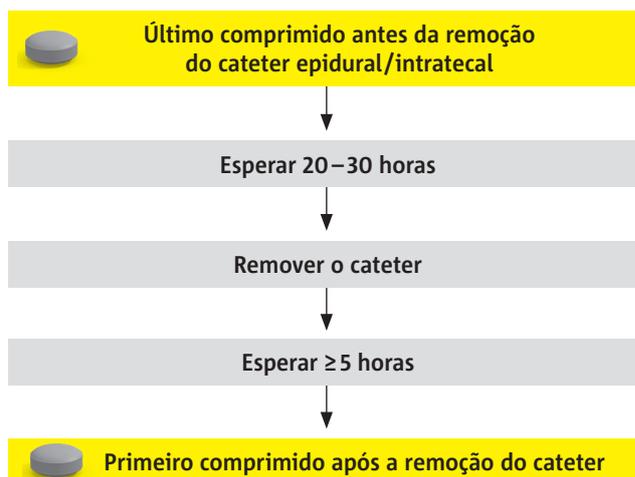
## Anestesia ou punção espinal/epidural <sup>1</sup>

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. Os cateteres intravenosos epidurais ou intratecais no pós-operatório, têm de ser removidos, **pelo menos, 5 horas** antes da primeira dose de Axaban-Denk.

### Orientações para a utilização de Axaban-Denk em doentes com cateteres intravenosos epidurais ou intratecais

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

Figure 5



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, são necessários diagnóstico e tratamento urgentes.

## Gestão da sobredosagem e hemorragia <sup>1,2</sup>

A sobredosagem com Axaban-Denk pode resultar num risco aumentado de hemorragia. Em caso de complicações hemorrágicas, o tratamento deve ser interrompido, e a causa da hemorragia deve ser investigada. Deve ser considerado o início de um tratamento adequado, como hemóstase cirúrgica, transfusão de plasma fresco congelado ou a administração de um agente de reversão para inibidores do fator Xa.

Em estudos clínicos controlados, o apixabano administrado por via oral a indivíduos saudáveis em doses de 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 foi associado a reações adversas clinicamente relevantes.

Em indivíduos saudáveis, a administração de carvão ativado 2 e 6 horas após a ingestão de uma dose de 20 mg de apixabano reduziu a AUC média em 50% e 27%, respectivamente, e não teve impacto na C<sub>max</sub>. A semi-vida média diminuiu de 13,4 horas quando o apixabano foi

administrado em monoterapia para 5,3 horas e 4,9 horas, respectivamente, 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 Axaban-Denk ou da ingestão acidental.

Está autorizado 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. No entanto, o agente de reversão pode não estar disponível em todos os países. Pode ser também considerada a administração de concentrado de complexo de protrombina (CCP) ou do fator recombinante VIIa. A reversão dos efeitos farmacodinâmicos do apixabano como demonstrado em indivíduos saudáveis por alterações no ensaio de geração de trombina, foi evidente no final de uma perfusão de 30 minutos de CCP de 4 fatores e atingiu os valores basais 4 horas após o início da perfusão. No entanto, não existe experiência clínica com a utilização de medicamentos de CCP de 4 fatores para reverter hemorragias em doentes que tenham recebido Axaban-Denk. Atualmente, não há experiência com a utilização do fator recombinante VIIa em indivíduos a receber apixabano. Uma nova dose de fator recombinante VIIa pode ser considerada e titulada em função da melhoria da hemorragia.

Dependendo da disponibilidade local, deve ser considerada a consulta com um perito em coagulação em caso de hemorragia maior.

A hemodiálise reduziu a AUC em 14% em indivíduos com doença renal em fase terminal, após a administração de uma dose única de apixabano 5 mg por via oral. Assim, é pouco provável que a hemodiálise seja um meio eficaz de gerir uma sobredosagem.

## **A utilização de testes de coagulação<sup>1,2</sup>**

Com o tratamento com apixabano não é requerida monitorização clínica de rotina. No entanto, um ensaio anti-fator Xa quantitativo calibrado pode ser útil em situações excepcionais em que o conhecimento sobre a exposição ao apixabano possa ajudar nas decisões clínicas, por exemplo, sobredosagem ou cirurgia de emergência.

## Tempo de protrombina (TP), INR e tempo de trombolastina 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 Axaban-Denk.

No ensaio de geração de trombina, o apixabano reduziu o potencial endógeno da trombina, uma medida de geração de trombina no plasma humano.

## Estudos anti-Fator Xa

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

A tabela 1 apresenta a exposição prevista no estado estacionário e a atividade anti-Fator Xa 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 recorrente e EP, os resultados demonstram uma flutuação pico-vale inferior a 2,2 vezes.

Tabela 1

Exposição prevista ao apixabano no estado estacionário e atividade anti-Fator Xa				
	Apixaban C <sub>max</sub> (ng/ml)	Apixaban C <sub>min</sub> (ng/ml)	Apixaban anti-FXa atividade max (IU/ml)	Apixaban anti-FXa atividade min (IU/ml)
Mediana [Percentis 5; 95]				
<b>Prevenção de TEV: artroplastia eletiva da anca ou do joelho</b>				
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]
<b>Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistêmico: fibrilhação auricular não valvular</b>				
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]
<b>Tratamento de TVP, tratamento de EP e prevenção de TVP recorrente e EP</b>				
2.5 mg duas vezes por dia	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0.46, 2.5]	0.49 [0.17, 1.4]
5 mg duas vezes por dia	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.91, 5.2]	1.0 [0.33, 2.9]
10 mg duas vezes por dia	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1.8, 10.8]	1.9 [0.64, 5.8]

\* Dose ajustada à população com base em 2 de 3 critérios de redução de dose como mostrado na Figura 2

## Referências

1. Axaban-Denk 2.5 mg film coated tablets Summary of Product Characteristics (current Version).
2. Axaban-Denk 5 mg film coated tablets Summary of Product Characteristics (current Version).
3. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669–676.

Tenha em consideração que os detalhes da autorização de comercialização para Axaban-Denk podem variar entre diferentes países. Assim, consulte as informações locais de prescrição, como o Resumo das Características do Medicamento, para obter informações mais detalhadas.

Para obter informações adicionais sobre este medicamento, pode visitar o site da Denk Pharma em [www.denkpharma.de/es/educationalmaterial](http://www.denkpharma.de/es/educationalmaterial).