IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LIXIANA® (edoxabana)

APRESENTAÇÕES

LIXIANA® é apresentada em embalagens com 14 ou 30 comprimidos revestidos nas concentrações de 30 mg ou 60 mg de edoxabana e em embalagens com 14 comprimidos revestidos na concentração de 15 mg.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **LIXIANA®** 15 mg contém:

tosilato de edoxabana monoidratado..... 20,2 mg, correspondentes a 15 mg de edoxabana
ingredientes não ativos*q.s.p...1 comprimido

*manitol, amido, crospovidona, hiprolose, estearato de magnésio, cera de carnaúba, hipromelose, talco, macrogol, dióxido de titânio e óxido férrico vermelho e amarelo.

Cada comprimido revestido de **LIXIANA®** 30 mg contém:

tosilato de edoxabana monoidratado..... 40,4 mg, correspondentes a 30 mg de edoxabana
ingredientes não ativos**q.s.p...1 comprimido

**manitol, amido, crospovidona, hiprolose, estearato de magnésio, cera de carnaúba, hipromelose, talco, macrogol, dióxido de titânio e óxido férrico vermelho.

Cada comprimido revestido de **LIXIANA®** 60 mg contém:

tosilato de edoxabana monoidratado..... 80,8 mg, correspondentes a 60 mg de edoxabana
ingredientes não ativos***q.s.p...1 comprimido

***manitol, amido, crospovidona, hiprolose, estearato de magnésio, cera de carnaúba, hipromelose, talco, macrogol, dióxido de titânio e óxido férrico amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LIXIANA® (edoxabana) é indicada para:

- reduzir o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e/ou embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não valvar (FANV);
- tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) e prevenção de TEV recorrente (TVP e/ou EP).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1 ENGAGE AF-TIMI 48

O estudo ENGAGE-AF TIMI 48 foi multicêntrico, multinacional, randomizado, duplo-cego, de não inferioridade que comparou a eficácia e a segurança de **LIXIANA®** 60 mg e 30 mg com as da varfarina (titulada para INR de 2,0 a 3,0) na redução do risco de acidente vascular cerebral (AVC) e eventos embólicos sistêmicos (EES) em pacientes com fibrilação atrial não-valvar (FANV) e com moderado ou alto risco de AVC e EES.

No total, 21.105 pacientes com um *score* $CHADS_2$ médio de 2,8 foram randomizados para receber **LIXIANA®** (30 mg ou 60 mg) uma vez ao dia, ou varfarina. Os pacientes de ambos os grupos (30 mg e 60 mg) de tratamento com **LIXIANA®** tiveram a dose diminuída à metade caso presentes um ou mais dos fatores a seguir: insuficiência renal moderada (CrCL de 30-50 mL/min), baixo peso corpóreo (≤60 kg) ou uso concomitante de inibidores específicos da P-gp (verapamil, quinidina, dronedarona). Aproximadamente 25% dos pacientes em todos os grupos de tratamento receberam dose reduzida após randomização e, em outros 7%, a dose foi reduzida durante o estudo.

O desfecho primário de eficácia foi o composto de AVC e EES. Os desfechos secundários de eficácia incluíram: o composto de AVC, EES e mortalidade de causas cardiovasculares; evento adverso cardiovascular maior (EACM), que é o composto de infarto do miocárdio não-fatal, AVC não-fatal, EES não-fatal, e morte por evento cardiovascular ou sangramento; e o composto de AVC, EES e mortalidade por todas as causas.

O tempo mediano de exposição à droga estudada para todos os grupos em uso de **LIXIANA®** (60 mg e 30 mg) e varfarina foi 2,5 anos. O tempo mediano de *follow up* para todos os grupos em uso de **LIXIANA®** (60 mg e 30 mg) e varfarina foi de aproximadamente 2,8 anos. A mediana de pacientes expostos anualmente à droga foi de 15.471, 15.840 e 15.569 para os grupos de tratamento com **LIXIANA®** 60 mg, 30 mg e varfarina respectivamente. A mediana de exposição nos anos de *follow up* foi de 19.191 e 19.216 para os grupos de tratamento com **LIXIANA®** 60 mg e 30 mg, e 19.080 para o grupo de tratamento com varfarina. Os principais critérios para exclusão foram fibrilação atrial devido a causa reversível; *clearance* estimado de creatinina inferior a 30 ml por minuto; risco alto de sangramento; uso de terapia antiplaquetária dupla, estenose mitral moderada a grave; pacientes recebendo terapia antirretroviral bem como ciclosporina; outras indicações para terapia de anticoagulação, síndrome coronariana aguda, revascularização coronariana ou Acidente Vascular Cerebral (AVC) dentro de 30 dias antes da randomização; e incapacidade para aderir aos procedimentos do estudo.

Os indivíduos em todos os 3 grupos de tratamento tinham uma idade mediana de 72 anos. A porcentagem de indivíduos com idade ≥ 75 anos foi de aproximadamente 40% e de aproximadamente 17% em indivíduos com idade ≥80 anos. A maioria dos indivíduos era branca (81%) e do sexo masculino (62%). Quarenta e um por cento dos pacientes eram *naive* ("virgens") ao antagonista da vitamina K (ou seja, nunca tomaram antagonista ao antagonista da vitamina K tiveram menos de 2 meses de exposição ao antagonista da vitamina K).

O peso médio dos pacientes era de 84 kg, com 10% com peso corpóreo ≤60 kg. As doenças

concomitantes dos pacientes neste estudo incluíram hipertensão (94%), insuficiência cardíaca congestiva (58%), eepisódio anterior de AVC ou ataque isquêmico transitório (28%), histórico anterior de diabetes (36%) e histórico anterior de IM (infarto do miocárdio), DAC (doença arterial coronária) ou CRM (cirurgia de revascularização miocárdica) (33%). Na randomização, aproximadamente 30% dos pacientes estavam recebendo ácido acetilsalicílico e aproximadamente 2%, tienopiridina.

Os pacientes randomizados para a varfarina apresentaram TTR (tempo na faixa terapêutica, INR de 2,0 a 3,0) mediano de 68,4%.

Análise Intenção de tratamento modificado (mITT) (período em tratamento)

No ENGAGE-AF-TIMI 48 (Tabela 1), o grupo de tratamento de **LIXIANA®** 60 mg foi não- inferior à varfarina na população *mITT*, período de tratamento, com limites superiores à IC de 97,5% abaixo da margem de 1,38, pré-especificada para a não-inferioridade. No grupo varfarina, a mediana de TTR (tempo na faixa terapêutica, INR de 2.0 a 3.0) foi de 68.,4%.

Na população de *mITT*, período em tratamento, AVC e EES ocorreram em 182 pacientes no grupo **LIXIANA®** 60 mg (1,18% ao ano), e em 232 pacientes no grupo varfarina (1,50% ao ano). Em comparação aos pacientes tratados com varfarina, a razão de risco (HR) no grupo **LIXIANA®** 60 mg foi 0,79 (IC 97,5%: 0,63, 0,99, p<0,0001 para não inferioridade).

O desfecho primário do estudo foi a ocorrência de AVC (tanto isquêmico como hemorrágico) ou de evento embólico sistêmico (EES) que ocorreu durante o tratamento ou com menos de 3 dias após a última dose tomada. Os resultados do estudo, apresentados na Tabela 1, demonstraram que ambos os tratamentos com LIXIANA® foram não inferiores à varfarina para o desfecho primário de eficácia de AVC ou EES. Entretanto, o braço do tratamento de edoxabana 30 mg (redução de dose 15 mg) foi numericamente menos efetivo que a varfarina para o desfecho primário, e também foi inferior na redução da taxa de AVC isquêmico.

Tabela 1: Resultados de Eficácia do Estudo ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT no Período de Tratamento)

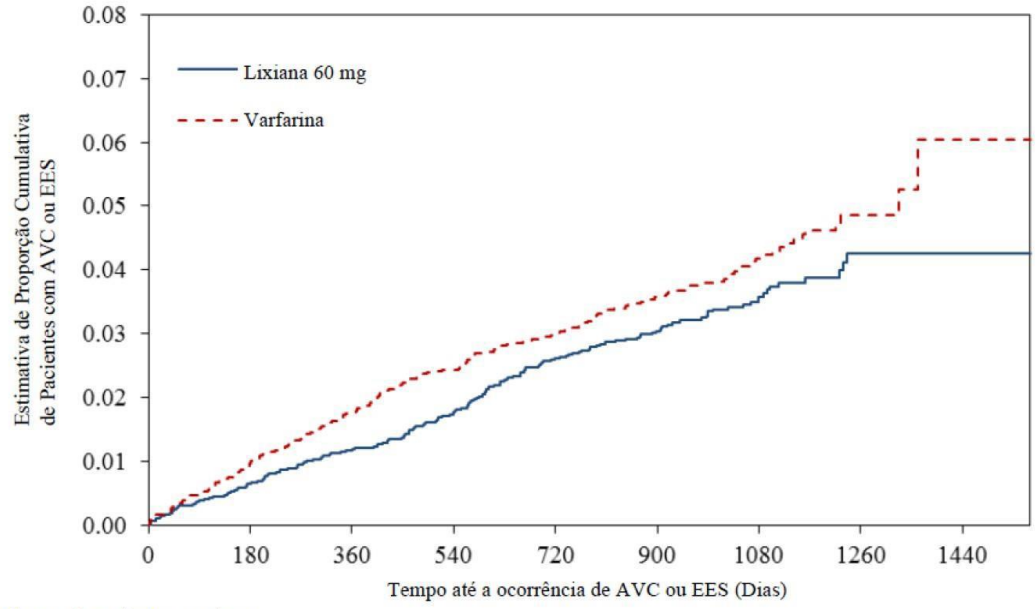
Desfecho primário	**LIXIANA®** 30 mg (redução de dose 15 mg) (N=7002)	**LIXIANA®** 60 mg (redução de dose 30 mg) (N=7012)	varfarina (N=7012)
Primeiro AVC ou EES			
n, (%/ano)[a]	253 (1,61)	182 (1,18)	232 (1,50)
HR (IC 97.5%)	1,07 (0,874; 1,314)	0,79 (0,63; 0,99)	
Valor de p [b]	0,0055	<0,0001	
Primeiro AVC isquêmico[c]			
n, (%/ano)[a]	226 (1,43)	135 (0,87)	144 (0,93)
HR (IC 95%)	1,54 (1,253; 1,903)	0,94 (0,75; 1,19)	

Primeiro AVC hemorrágico[c]			
n, (%/ano)[a]	18 (0,11)	40 (0,26)	76 (0,49)
HR (IC 95%)	0,23 (0,139; 0,389)	0,53 (0,36; 0,78)	
Primeiro Evento Embolico Sistêmico[c]			

Desfecho primário	**LIXIANA®** 30 mg (redução de dose 15 mg) (N=7002)	**LIXIANA®** 60 mg (redução de dose 30 mg) (N=7012)	varfarina (N=7012)
n, (%/ano)[a]	11 (0,07)	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (IC 95%)	0,83 (0,370; 1,850)	0,62 (0,26; 1,50)	

Abreviaturas: HR = Razão de Risco versus varfarina, IC = Intervalo de Confiança, n = número de pacientes com eventos, mITT = Intenção de Tratamento Modificado, N=número de pacientes na população mITT, AVC= Acidente Vascular Cerebral, EES = Evento Embólico Sistêmico.
a A taxa de evento (%/ano) é calculada como nº de pacientes com eventos/exposição em pacientes-anos. b Valor baseado na margem de não inferioridade de 1,38.
c ITT = População com intenção de tratamento

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier – Estimativa de Taxa de Eventos Cumulativos para o Desfecho Primário (Primeira ocorrência de AVS ou EES) (mITT*)



*Período de tratamento do estudo definido como Dose Inicial até Dose Final + 3 dias

Tabela 2: Desfecho Secundário, Conjuntos de Análises ITT – Período Geral do Estudo

Desfecho secundário	**LIXIANA®** 30 mg (redução de dose 15 mg) **(N=7034)**	**LIXIANA®** 60 mg (redução de dose 30 mg) **(N=7035)**	varfarina (N=7012)
AVC, EES, ou mortalidade cardiovascular			
n, (%/ano)[a]	796 (4,23)	728 (3,85)	831 (4,43)
HR (IC 95%)	0,95 (0,866; 1,052)	0,87 (0,786; 0,959)	
ECAM			
n, (%/ano)[a]	913 (4,90)	827 (4,41)	926 (4,98)
HR (IC 95%)	0,98 (0,898; 1,078)	0,89 (0,806; 0,972)	
AVC, EES, ou todas as causas de mortalidade			
n, (%/ano)[a]	985 (5,23)	949 (5,01)	1046 (5,57)
HR (IC 95%)	0,94 (0,860; 1,023)	0,90 (0,823; 0,981)	

Abreviaturas: HR = Razão de Risco *versus* varfarina, IC = Intervalo de Confiança, n = número de pacientes com eventos, ITT = Intenção de Tratamento, N=número de pacientes na população ITT, EES = Evento Embólico Sistêmico.

[a] A taxa de evento (%/ano) é calculada como nº de pacientes com eventos/exposição em pacientes-anos.

O desfecho secundário é apresentado na Tabela 2. menos pacientes do grupo edoxabana 60 mg (redução de dose 30 mg) e do grupo edoxabana 30 mg (redução de dose 15 mg) apresentaram o desfecho composto de AVC, EES, e mortalidade cardiovascular, comparado com a varfarina (3,85%, 4,23% e 4,43% ao ano, respectivamente). Resultados semelhantes foram obtidos para os grupos de edoxabana 60 mg (redução de dose 30 mg) e edoxabana 30 mg (redução de dose 15 mg) comparado com varfarina para ECAM (4,41%, 4,90% e 4,98% ao ano, respectivamente), e o desfecho composto de AVC, EES e mortalidade por todas as causas (5,01%, 5,23% e 5,57% ao ano, respectivamente).

O grupo de tratamento edoxabana 30 mg (redução de dose 15 mg) foi estatisticamente não- inferior à varfarina, no entanto, numericamente menos efetivo que varfarina devido à inferioridade observada na redução da taxa de AVC isquêmico. Portanto, a dose de 30 mg não é recomendada a não ser que o paciente atenda os critérios para redução de dose.

A dose de 30 mg deve ser utilizada somente por pacientes que necessitem de redução de dose devido à insuficiência renal (clearance de creatinina 15-50 mL/min), baixo peso corpóreo (≤ 60 kg) ou que fazem uso concomitante de inibidores de P-gp, exceto amiodarona (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Os pacientes do grupo edoxabana 60 mg (redução de dose 30 mg), que receberam a dose reduzida de

LIXIANA® 30 mg tiveram uma taxa de eventos de 1,79% por ano no desfecho primário, em comparação à 2,21% por ano em relação ao grupo de pacientes que recebeu a varfarina [HR (95%) 0,81 (0,58, 1,13)].

O tratamento com **LIXIANA®** 60 mg resultou em uma taxa significativamente menor de óbito cardiovascular [HR (IC de 95%): 0,86 (0,77, 0,97), p= 0,013 para superioridade)] do que o tratamento com a varfarina, principalmente devido à redução dos óbitos por sangramento. As taxas de óbito não-vascular foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Em comparação ao grupo varfarina, a proporção de indivíduos com hospitalização devido à condição cardiovascular foi menor no grupo **LIXIANA®** 60 mg (18,9%) do que no grupo varfarina (21,7%), com uma diferença de 2,8% (diferença % (IC de 95%): −4,17, −1,48).

Transição para Outros anticoagulantes no Estudo ENGAGE AF-TIMI 48

No Estudo ENGAGE AF-TIMI 48, os esquemas de transição, [ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR] foram eficazes na transição para antagonistas da vitamina K, inibidores do fator Xa e IIa ao término do estudo. O esquema de transição incluiu o uso de **LIXIANA®** incluiu o uso de metade da dose por até 14 dias concomitante aos inibidores da vitamina K, após a última dose do estudo em regime cego do medicamento. Todos os pacientes foram acompanhados por 30 dias após a última dose do medicamento do estudo. A taxa de AVC e EES durante os 30 dias após a última dose do medicamento do estudo em regime cego foi semelhante para os que trocaram para descontinuação de **LIXIANA®** e para os que trocaram para descontinuação da varfarina. No grupo **LIXIANA®** 60 mg, 7 (0,2%) dos 4.529 pacientes e no grupo **LIXIANA®** 30 mg, 7 (0,2%) dos 4616 pacientes apresentaram AVC ou EES em comparação a 7 (0,2%) dos 4.506 do grupo varfarina.

2.1.1. Análise de segurança no tratamento – ENGAGE AF-TIMI 48

O desfecho primário de segurança foi sangramento maior. Os desfechos secundários de segurança incluíram sangramento maior ou sangramento menor clinicamente relevante (SMCR). Outras avaliações de segurança incluíam, mas não se limitavam a, todos os EAs hemorrágicos ou não hemorrágicos (incluindo doenças malignas, fraturas ósseas, hepáticos e todos os outros EAs), avaliações laboratoriais e sinais vitais. A tabela 2 resume os eventos hemorrágicos relacionados à análise de segurança do período de tratamento. Pacientes do grupo **LIXIANA®** 60 mg demonstraram significativamente menos eventos de sangramento em todas as categorias (sangramento maior, SMCR, e qualquer sangramento), comparado à varfarina.

Houve uma significante redução de risco de sangramentos maiores em favor dos grupos **LIXIANA®** 60 mg e **LIXIANA®** 30 mg em comparação ao grupo varfarina (2,75%, 1,61% e 3,43%, ao ano, respectivamente), com HR de 0,80 (p=0,0009) no grupo **LIXIANA®** 60 mg e HR de 0,47 (p<0,0001) no grupo **LIXIANA®** 30 mg, com benefícios similares para o subconjunto de pacientes apresentando hemorragia intracraniana (HIC) (HR 0,47 e 0,30, respectivamente, p<0,0001)

A incidência de sangramentos fatais foi significantemente menor para ambos os grupos **LIXIANA®** 60 mg e 30 mg comparados ao grupo varfarina (HR 0,55 e 0,35, respectivamente, p=0,0059 e p<0,0001, respectivamente), primeiramente devido ao menor número de eventos de sangramentos HIC fatais (HR 0,58 e 0,28, respectivamente, p=0,0312 e p<0,0001, respectivamente).

Tabela 3. Eventos Hemorrágicos no ENGAGE AF-TIMI 48 – na análise do tratamento

Resultados de segurança	**LIXIANA® 30 mg (redução de dose 15 mg) N=7002**	**LIXIANA® 60 mg (redução de dose 30 mg) N=7012**	**Varfarina N=7012**
Sangramento Maior			
N	254	418	524
Eventos (%/ano) [a]	1,61	2,75	3,43
HR (IC 95%)	0,47 (0,406; 0,548)	0,80 (0,71; 0,91)	
Valor de p	<0,0001	0,0009	
- HIC [b]			
n	41	61	132
Eventos (%/ano)	0.26	0,39	0,85
HR (IC 95% CI)	0,30 (0,215; 0,433)	0,47 (0,34; 0,63)	
Fatal			
N	21	32	59
Eventos (%/ano)	0,13	0,21	0,38
HR (IC 95% CI)	0,35 (0,212; 0,574)	0,55 (0,36; 0.84)	
- HIC [b]			
N	12	24	42
Eventos (%/ano)	0,08	0,15	0,27
HR (IC 95%)	0,28 (0,147; 0,532)	0,58 (0,35; 0,95)	
SMCR			
N	969	1214	1396
Eventos (%/ano)	6,60	8,67	10,15
HR (IC 95%)	0,66 (0,605; 0,712)	0,86 (0,80; 0,93)	
Valor de p	<0,0001	0,0001	
Qualquer sangramento [i)]			
N	1499	1865	2114
Eventos (%/ano)	10,68	14,15	16,40
HR (IC 95%)	0,66 (0,619; 0,706)	0,87 (0,82; 0,92)	
Valor de p	<0,0001	<0,0001	

Abreviaturas: HIC = Hemorragia Intracraniana, HR = Razão de Risco *versus* varfarina, IC = Intervalo de Confiança, n = número de pacientes com eventos, N=número de pacientes na População de segurança.

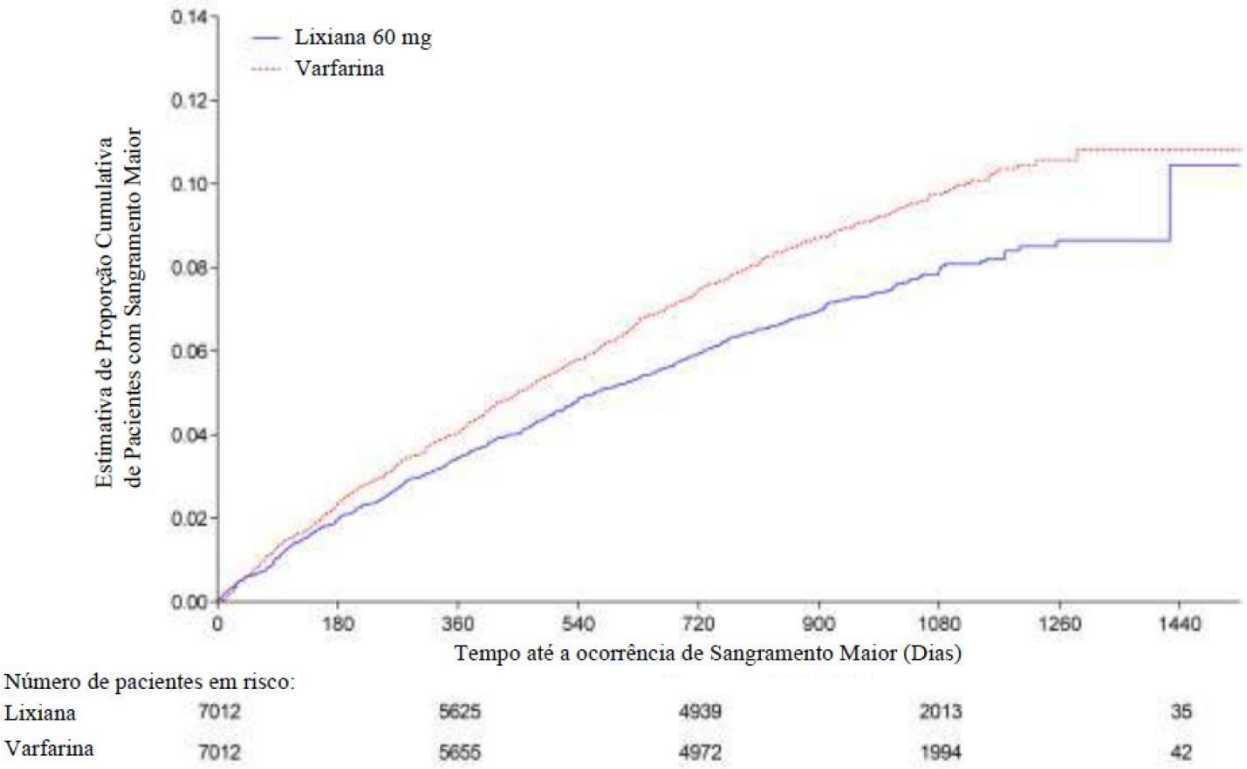
[a] A taxa de evento (%/ano) é calculada como nº de eventos/exposição em pacientes-anos.

[b] HIC inclui AVC hemorrágico primário, hemorragia subaracnóide, hemorragia epi/subdural e AVC isquêmico com conversão hemorrágica maior. Todas as HICs relatadas nas Fichas Clínicas eletrônicas de Sangramento Cerebrovascular e Não-Intracraniano foram avaliados e confirmados por Avaliadores são incluídas nas contagens de HIC.

[c] Qualquer Sangramento Confirmado' inclui os que o avaliador definiu como clinicamente manifesto.

Nota: Um indivíduo pode ser incluído em múltiplas subcategorias se tiver apresentado um evento nessas categorias. O primeiro evento de cada categoria incluído na análise.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier – Estimativa de Proporção Cumulativa de Pacientes com Sangramento maior (Análise de segurança*)



Pacientes que receberam **LIXIANA®** 30 mg (devido à redução de dose do grupo **LIXIANA®** 60 mg) apresentaram uma taxa de 3,05% ao ano de sangramentos maiores, comparados com 4,85% ao ano dos que tiveram doses reduzidas no grupo varfarina. Comparados aos pacientes tratados com varfarina, o HR de **LIXIANA®** 30 mg (devido à redução de dose do grupo **LIXIANA®** 60 mg) foi 0,63 (IC 95%: 0,50, 0,81).

A incidência de pancreatite aguda foi comparável entre os três grupos de tratamento; 0,5%, 0,4% e 0,5% para edoxabana 30 mg, 60 mg e varfarina, respectivamente, no período de tratamento. A ocorrência de doença pulmonar intersticial também foi comparável entre os três grupos: 0,6%, 0,7% e 0,6% para os grupos edoxabana 30 mg, 60 mg e varfarina no período de tratamento, respectivamente. O percentual de indivíduos nos grupos edoxabana 30 mg, 60 mg e varfarina diagnosticados com dano hepatocelular por um hepatologista independente foi de 1,0%, 1,2% e 1,2%, respectivamente no período de tratamento. A porcentagem de pacientes com novas fraturas ósseas foi comparável entre os grupos de tratamento (5,4%, 4,5% e 5,1% nos grupos edoxabana 30 mg, 60 mg e varfarina, respectivamente) no período de tratamento.

A taxa anual de eventos de doença maligna diagnosticada durante o estudo, incluindo relatos de progressão de doença maligna pré-existente, reportados pelo investigador foi similar entre os grupos de tratamento (2,5, 2,68 e 2,64 para edoxabana 30 mg, 60 mg e varfarina respectivamente por cem pacientes ano) para o período geral de estudo.

As últimas avaliações de cada um dos sinais vitais mais importantes foram pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca e resultados de ECG. Não foram observadas alterações significativas relacionadas com o uso de edoxabana.

2.2. HOKUSAI VTE

O estudo HOKUSAI VTE foi multicêntrico, multinacional, randomizado, duplo-cego e de não inferioridade comparando a eficácia e a segurança de **LIXIANA®** com às da varfarina para o tratamento de pacientes com tromboembolismo venoso sintomático agudo (TEV) confirmado por exame de imagem diagnóstico adequado no Período Basal.

No total, 8.292 pacientes (59% com TVP apenas; 41% com EP com ou sem TVP) foram randomizados para receber **LIXIANA®** (60 mg uma vez por dia) ou varfarina (titulada para INR de 2,0-3,0). Todos os pacientes receberam terapia inicial de pelo menos 5 dias com heparina de baixo peso molecular (HBPM) (como enoxaparina 1,0 mg/kg duas vezes ao dia SC, enoxaparina 1,5 mg/kg uma vez ao dia) ou heparina não-fracionada (bolus de 5000 UI e infusão 1300 UI/h com dosagem ajustada baseada na tromboplastina parcial ativada (TTPA) [a mediana do grupo **LIXIANA®** 60 mg foi de 7 dias e do grupo varfarina foi de 8,0 dias] e até que a INR (simulada ou real) fosse ≥ 2,0 em duas mensurações. Os pacientes do grupo varfarina foram iniciados com uso concomitante da terapia inicial com heparina e os com **LIXIANA®**, após a descontinuação da heparina inicial. Os pacientes randomizados para o grupo **LIXIANA®** recebiam 30 mg uma vez por dia, se atendessem a um ou mais dos seguintes critérios: comprometimento renal moderado (CrCL de 30-50 mL/min), peso corpóreo ≤60 kg ou uso concomitante de inibidores da P-gp específicos (verapamil ou quinidina). A duração do tratamento foi de 3 meses até 12 meses, determinada pelo investigador com base nas características clínicas do paciente. Os pacientes recebendo terapia antirretroviral bem como ciclosporina foram excluídos do estudo HOKUSAI VTE. Os pacientes eram excluídos se necessitassem de trombectomia, inserção de um filtro de veia cava na cava ou uso de um agente fibrinolítico, apresentassem *clearance* da creatinina <30 mL/min, doença hepática significativa, sangramento ativo ou uso de outros inibidores P-gp. Outros critérios de exclusão foram contra-indicações para heparina ou varfarina, ter recebido tratamento por mais de 48 horas com doses terapêuticas de heparina, ter recebido mais de uma dose de um antagonista de vitamina K, ter apresentado câncer em que o tratamento a longo prazo com heparina de baixo peso molecular foi previsto, ter tido outra indicação para a terapia com warfarina ou ter continuado a receber tratamento com ácido acetilsalicílico numa dose maior que 100 mg por dia ou terapia antiplaquetária dupla.

O desfecho primário de eficácia foi TEV sintomático, definido como o composto de TVP recorrente, EP sintomática não-fatal e EP fatal durante o período do estudo de 12 meses. Os resultados secundários de eficácia incluíram o desfecho clínico composto de TEV recorrente e mortalidade por todas as causas. O desfecho primário de segurança foi definido como o composto de sangramento maior ou menor clinicamente relevante ocorrido durante ou em até três dias da interrupção do tratamento do estudo. Outras avaliações de segurança incluíram, mas não se limitavam a, todas as hemorragias, análises de laboratório clínico, sinais vitais, exames físicos com eletrocardiogramas (ECGs), EAs, eventos adversos graves (EAGs), óbitos e outros eventos cardiovasculares. As enzimas hepáticas e as anormalidades da bilirrubina foram avaliadas como eventos de segurança de interesse especial.

A duração média do tratamento foi de 252 dias para **LIXIANA®** e 250 dias para a varfarina. O tempo mediano de acompanhamento do estudo foi de 374 dias para **LIXIANA®** e 373 dias para a varfarina. A exposição média do grupo de estudo foi de 265 dias para **LIXIANA®** e 261 dias para a varfarina. A exposição-ano-paciente total foi de 2.822 para **LIXIANA®** e 2.803 para a varfarina. A idade média foi de aproximadamente 56 anos. 17,3% dos pacientes tinham idade ≥ 75 anos e/ou peso ≤ 50 kg e ou CrCl < 50 ml/min. A população foi composta por 57% de homens, 70% de brancos, 21% de asiáticos e cerca de 4% de negros. O diagnóstico de apresentação foi EP (com ou sem TVP) em 40,6% e 40,7% dos pacientes com **LIXIANA®** e varfarina, respectivamente, e TVP em 59,4% e 59,3%, respectivamente. No Basal, 27,5% dos pacientes com **LIXIANA®** e 27,7% dos com varfarina apresentaram apenas fatores de risco temporários (p. ex., trauma, cirurgia, imobilização, terapia estrogênica). No total, 9,4% tinham história de câncer e 31,4% dos pacientes tinham NT-ProBNP ≥ 500 pg/ml. O ácido acetilsalicílico foi tomado como medicamento antitrombótico concomitante ao tratamento por aproximadamente 9% dos pacientes de ambos os grupos. A história clínica no período basal foi geralmente comparável entre

os grupos de tratamento com edoxabana e varfarina. As diferenças na história clínica no período basal incluíram as seguintes categorias clinicamente relevantes que apresentaram uma porcentagem marginalmente maior de indivíduos randomizados para varfarina: história de sangramento (0,6% para edoxabana vs 0,9% para varfarina, respectivamente), hipertensão (38,6% vs. 40,6%, respectivamente), diabetes (10,3% vs 10,7%, respectivamente), doença valvular (3,2% vs 3,6%, respectivamente) e transtorno cardiovascular (13,3% vs 14,0%, respectivamente).

No grupo varfarina, o TTR mediano (tempo na faixa terapêutica, INR de 2,0 a 3,0) foi de 65,6%.

LIXIANA® demonstrou não-inferioridade à varfarina para o desfecho primário de TEV recorrente [HR (IC de 95%): 0,89 (0,70, 1,13), p=0,0001 para não inferioridade margem de não inferioridade de 1,5)] (**Tabela 3**). **LIXIANA®** demonstrou superioridade à varfarina no desfecho primário de segurança de sangramento clinicamente relevante, composto pelo primeiro sangramento maior ou sangramento menor clinicamente relevante (SMCR), ocorrido em 349 dos 4.118 pacientes (8,5%) no grupo **LIXIANA®** e 423 dos 4.122 pacientes (10,3%) no grupo varfarina [HR (IC de 95%): 0,81 (0,71 a 0,94); p=0,004 para superioridade].

Tabela 4: Resultados do Desfecho Primário Composto de Eficácia no HOKUSAI VTE (mITT, Período Total do Estudo)

Desfecho Primário	**LIXIANA® [a]**	**Varfarina**	**LIXIANA® *vs.* Varfarina HR (IC de 95%)**
Todos os pacientes com TEV recorrente sintomático [b], n/N (%)	130/4.118 (3,2)	146/4.122 (3,5)	0,89 (0,70,1,13) Valor de p para não-inferioridade < 0,0001
EP com ou sem TVP	73/4.118 (1,8)	83/4.122 (2,0)	-
EP fatal e Óbito, onde EP não pode ser excluída	24/4.118 (0,6)	24/4.122 (0,6)	-
EP Não-fatal	49/4.118 (1,2)	59/4.122 (1,4)	-
Apenas TVP	57/4.118 (1,4)	63/4.122 (1,5)	-
Todos os Indivíduos com EP Índice [c], n/N (%)	47/1.650 (2,8)	65/1.669 (3,9)	0,73 (0,50, 1,06)
Indivíduos apenas com TVP Índice, n/N (%),	83/2468 (3.4)	81/2453 (3.3)	1.02 (0.75, 1.38)

Abreviaturas: mITT = intenção de tratamento modificado; HR =razão de risco *vs.* varfarina; IC=intervalo de confiança; N=número de pacientes na população mITT; n = número de eventos

[a] Inclui pacientes com redução da dose para 30 mg

[b] Desfecho Primário de Eficácia: TEV recorrente sintomático (ou seja, desfecho composto de TVP, EP não-fatal e EP fatal).

[c] Indivíduos com EP Índice (com ou sem TVP)

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier – Estimativa de Taxa de Eventos Cumulativos para TEV Recorrente Adjudicado (análise mITT – durante o tratamento)

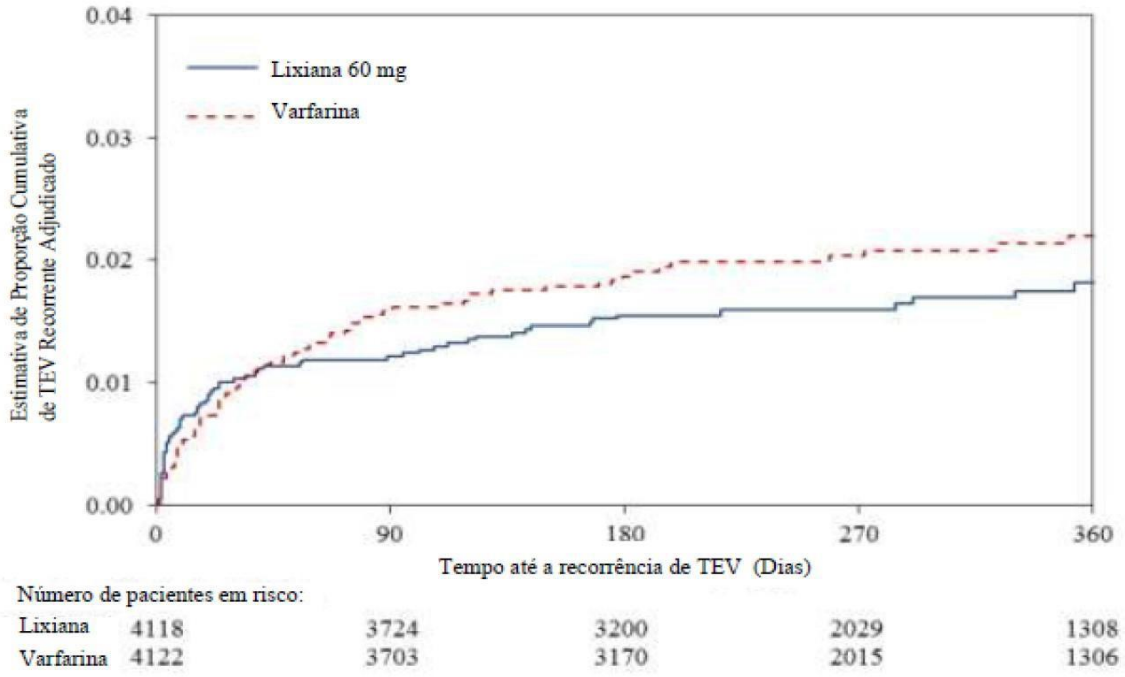


Tabela 5: Resultados do Desfecho Secundário Composto de Eficácia no HOKUSAI VTE (mITT, Período Total do Estudo)

Desfecho Secundário	**LIXIANA® [a]**	**Varfarina**	**LIXIANA® *vs.* Varfarina HR (IC de 95%)**
Todos os indivíduos com TEV recorrente ou mortalidade por causa, n / N (%)	228/4118 (5,5)	228/4122 (5,5)	1.0 (0,832; 1,200) Valor p 0,9933[e]
Tipo de TEV inicial recorrente ou Mortalidade Total, n / N (%)			
Todas as causas de mortalidade	122/4118 (3,0)	106/4122 (2,6)	-
TEV relacionado ao óbito	24/4118 (<0,1)	24/4122 (<0,1)	-
EP fatal	4/4118 (<0,1)	3/4122 (<0,1)	-
Óbito sem explicação (TEV não pode ser descartada)	20/4118 (0,5)	21/4122 (0,5)	-
Outros óbitos[f]	98/4118 (2,4)	82/4122 (2,0)	-

EP não fatal	49/4118 (1,2)	59/4122 (1,4)	-
Com TVP	2/4118 (<0,1)	2/4122 (<0,1)	-
Sem TVP	47/4118 (1,1)	57/4122 (1,4)	-
TVP apenas	57/4118 (1,4)	63/4122 (1,5)	-

[d] O desfecho secundário de eficácia é o TEV sintomático recorrente (isto é, o desfecho composto da TVP sintomático recorrente, EP sintomático recorrente não fatal e mortalidade por todas as causas).

[e] O HR e IC de dois lados são baseados no modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, incluindo o tratamento e os seguintes fatores de estratificação de randomização como co-variáveis: apresentação de diagnóstico (EP com ou sem TVP, TVP somente), fatores de risco basais (fatores temporários, todos os outros) , e a necessidade de 30 mg de edoxabana / edoxabana placebo na randomização (sim, não), valor p α = 0,01 [de dois lados]. Nota: Os eventos estão incluídos no período de estudo geral se eles ocorreram após a data de randomização até o dia 365.

[f] De "Outras Mortes", a doença infecciosa foi a causa da morte em 25 (0,6%) indivíduos no grupo LIXIANA® vs 12 (0,2%) no grupo da varfarina (Tabela 12.21)

Em uma análise de subgrupo pré-especificada de pacientes com EP, 447 (30,6%) e 483 (32,2%) dos pacientes com **LIXIANA®** e varfarina, respectivamente, foram identificados como tendo um EP mais grave com base em NT-proBNP ≥ 500pg/mL. O resultado primário de eficácia ocorreu em 14 (3,1%) e 30 (6,2%) dos pacientes com **LIXIANA®** e varfarina, respectivamente [HR (IC de 95%); 0,50 (0,26, 0,94)].

Para os pacientes que receberam a dose de 30 mg (predominantemente os com peso corpóreo ≤60 kg ou insuficiência renal moderada), 22 (3,0%) dos pacientes com **LIXIANA®** e 30 (4,2%) com varfarina apresentaram TEV recorrente [HR (IC de 95%): 0,73 (0,42, 1,26)].

2.2.1. Análise de segurança no tratamento – HOKUSAI VTE

O desfecho primário de segurança foi sangramento, definido como o composto de sangramento maior ou menor clinicamente relevante (SMCR), ocorrido durante ou em até três dias da interrupção do tratamento do estudo.

A tabela 4 resume os eventos hemorrágicos relacionados à análise de segurança do período de tratamento. **LIXIANA®** demonstrou ser superior à varfarina para o desfecho primário de segurança, composto de sangramento maior ou SMCR, que ocorreu em 349 dos 4118 pacientes (8,5%) no grupo **LIXIANA®** e em 423 dos 4122 pacientes (10,3%) no grupo varfarina [HR (IC 95%): 0,81 (0,71 a 0,94); p=0,004 para superioridade].

Tabela 6: Eventos Hemorrágicos no HOKUSAI VTE

	LIXIANA® 60 mg (redução de dose 30 mg) (N=4118)	**varfarina (N=4122)**	**LIXIANA® *vs* varfarina HR (IC 95%)**
Sangramentos Clinicamente Relevantes (Sangramento Maior e SMCR)[a], n (%)	349 (8.5)	423 (10.3)	0.81 (0.71, 0.94) Valor de p =0.004 (para superioridade)
Sangramento maior n (%)	56 (1.4)	66 (1.6)	
Localização crítica			

HIC fatal	0	6 (0.1)	
HIC não-fatal	5 (0.1)	12 (0.3)	
Retroperitoneal	0 (0.0)	4 (<0.1)	
Retroperitoneal fatal	0 (0.0)	1 (<0.1)	
Pericardial	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
Intraocular	1 (<0.1)	4 (<0.1)	
Intra-Articular	4 (<0.1)	4 (<0.1)	
Intramuscular com síndrome compartimental	0 (0.0)	0 (0.0)	
Intraespinhal	0 (0.0)	1 (<0.1)	
Outros[b]	2 (<0.1)	0 (0.0)	
SMCR	298 (7.2)	368 (8.9)	
Qualquer sangramento	895 (21.7)	1056 (25.6)	
Sangramento maior e SMCR adjudicado[c]			
Característica do evento[c]			
Sangramento fatal	2 (<0.1)	10 (0.2)	
Clinicamente evidente	349 (8.5)	423 (10.3)	
Diminuição de hemoglobina ≥	40 (1.0)	33 (0.8)	
Transfusões ≥ 2 unidades	28 (0.7)	22 (0.5)	

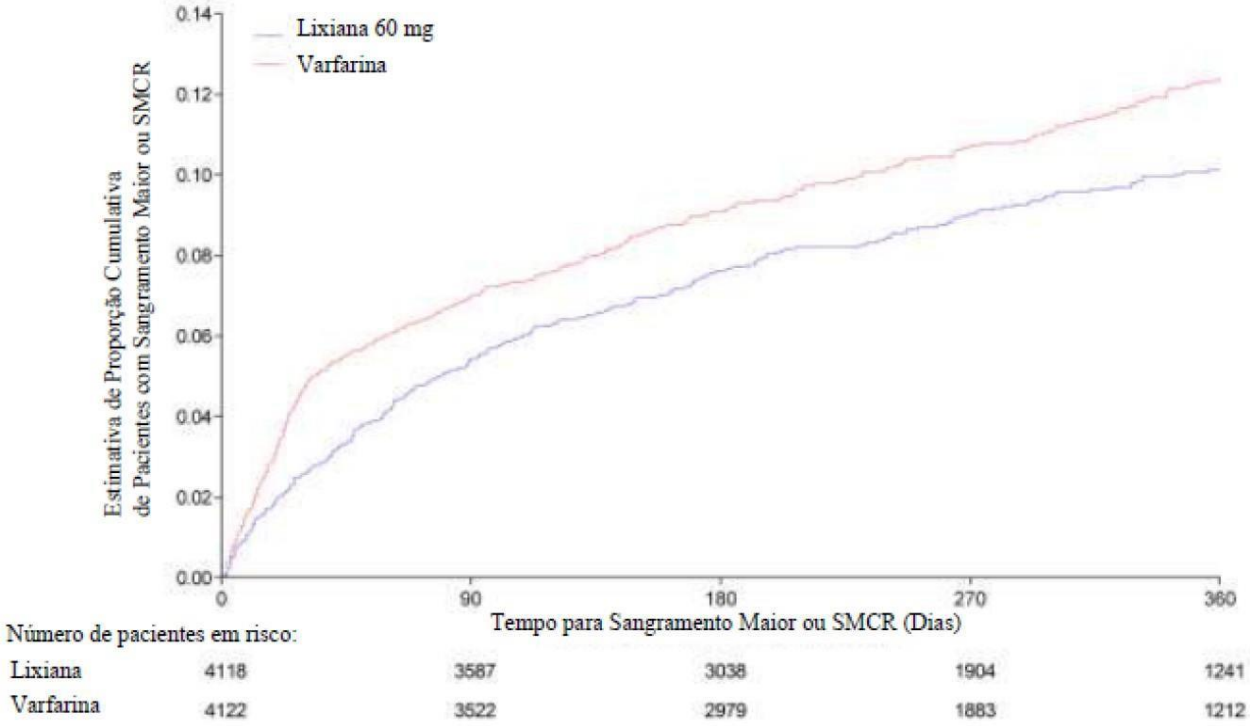
Abreviaturas: HIC = hemorragia intracraniana; HR =razão de risco *vs*. varfarina; IC =intervalo de confiança; N=número de pacientes na população com intenção de tratamento modificada; n = número de eventos;

[a]SMCR = sangramento menor clinicamente relevante

[b] Um intra-abdominal, um pleural.

[c] Sangramento maior e SMCR e características do evento são avaliações adjudicadas.

Figura 4: Curva de Kaplan Meier – Estimativa de Proporção Cumulativa de Pacientes com Sangramento Maior e SMCR (Análise de segurança – durante o tratamento)



SMCR: Sangramento menor clinicamente relevante

LIXIANA® demonstrou menos sangramentos clinicamente relevantes comparado a varfarina. Pacientes que receberam **LIXIANA®** 30 mg (devido à redução de dose do grupo **LIXIANA®** 60 mg) apresentaram uma taxa de 7,9% de sangramentos clinicamente relevantes, comparados com 12,8% dos que tiveram doses reduzidas no grupo varfarina. Comparados aos pacientes tratados com varfarina o HR de **LIXIANA®** 30 mg (devido à redução de dose do grupo **LIXIANA®** 60 mg) foi 0,62 (IC 95%: 0,44, 0,86).

A incidência de pancreatite aguda foi maior no grupo edoxabana 60 mg (0,2%) quando comparado ao grupo varfarina (<0,1%) durante o período de tratamento. A ocorrência de doença pulmonar intersticial foi maior no grupo edoxabana comparado ao grupo varfarina: 0,4% e 0,2% no período de tratamento. O número de pacientes com eventos de dano hepático confirmados por especialistas hepáticos independentes foi 62 (1,5%) no grupo edoxabana e 52 (1,3%) no grupo varfarina durante o período de tratamento. Em função do baixo número de pacientes que apresentaram estes eventos adversos, não houve análise estatística para estas diferenças numéricas. O número de indivíduos que reportaram fratura óssea durante o tratamento foi igual nos grupos de tratamento com edoxabana e varfarina (1,6%), com distribuição similar de locais fraturados e circunstâncias que levaram à fratura (isto é a maioria resultou de queda ou trauma). Os relatos de doença maligna diagnosticada durante o estudo, incluindo relatos de progressão de doença pré- existente, reportados pelo investigador foram similares entre os grupos: 2,8% no grupo edoxabana 60 mg versus 3,3% no grupo varfarina no período geral de estudo.

As últimas avaliações de cada um dos sinais vitais mais importantes foram a pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca e resultados de ECG. Não foram observadas alterações significativas relacionadas com o uso de edoxabana.

2.3. HOKUSAI VTE Câncer

Tratamento de TEV e prevenção de TVP recorrente e EP em pacientes com câncer

No estudo HOKUSAI VTE Câncer, 1050 indivíduos foram randomizados para receber **LIXIANA®** 60 mg uma vez ao dia (dose de 30 mg reduzida pelo regime de ajuste de dose usado nos estudos ENGAGE-AF-TIMI 48 e HOKUSAI VTE) após pelo menos 5 dias de tratamento com heparina de baixo peso molecular ou dalteparina (200 UI / kg dia 0-30; 150 UI / kg dia 30 - fim do tratamento). A duração do tratamento foi de no mínimo 6 meses e até 12 meses.

O desfecho primário foi o desfecho composto de TEV recorrente ou sangramento maior (análise mITT – período total do estudo). O estudo foi desenhado para demonstrar a não-inferioridade de **LIXIANA®** vs dalteparina para o desfecho primário. O principal resultado secundário de eficácia foi TEV recorrente (análise mITT - período total do estudo) e o desfecho primário de segurança foi sangramento maior (análise de segurança – durante o tratamento).

No estudo HOKUSAI VTE Câncer, **LIXIANA®** foi não-inferior à dalteparina para o desfecho primário de TEV recorrente ou sangramento maior: 12,8% (67/522) dos indivíduos do grupo **LIXIANA®** e 13,5% (71/524) dos indivíduos do grupo dalteparina (HR 0,97 (0,70-1,36) p = 0,0056) apresentaram eventos de desfecho primário.

TEV recorrente ocorreu em 7,9% (41/522) e 11,3% (59/524) dos indivíduos nos grupos **LIXIANA®** e dalteparina, respectivamente. Sangramento maior ocorreu em 6,1% (32/522) e 3,1% (16/524) dos indivíduos nos grupos **LIXIANA®** e dalteparina, respectivamente. A maioria dos sangramentos maiores no grupo **LIXIANA®** ocorreu no trato gastrointestinal (GI). O sangramento GI maior adjudicado ocorreu em 4,2% (22/522) e 1,0% (5/524) dos indivíduos nos grupos **LIXIANA®** e dalteparina, respectivamente.

Não houve sangramentos fatais no grupo **LIXIANA®** e dois sangramentos fatais foram observados no grupo dalteparina (1 hemorragia intracraniana (HIC) e 1 GI inferior). Dois indivíduos apresentaram HIC no grupo **LIXIANA®** em comparação com 3 indivíduos no grupo dalteparina.

Em indivíduos com câncer GI na randomização, o TEV recorrente ocorreu em 9,6% (13/136) no grupo **LIXIANA®** e 12,8% (16/125) no grupo dalteparina. Em indivíduos sem câncer GI na randomização, o TEV recorrente ocorreu em 7,3% (28/386) no grupo **LIXIANA®** e 10,8% (43/399) no grupo dalteparina.

Em indivíduos com câncer GI na randomização, o sangramento maior ocorreu em 13,2% (18/136) no grupo **LIXIANA®** e em 2,4% (3/125) no grupo dalteparina. Em indivíduos sem câncer GI na randomização, sangramento maior ocorreu em 3,6% (14/386) no grupo **LIXIANA®** e 3,3% (13/399) no grupo dalteparina.

A maioria dos eventos de sangramento maior ocorreu em indivíduos com câncer gastrointestinal durante a randomização.

2.4. Pacientes submetidos à cardioversão

Um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, aberto com avaliação de desfecho cego (ENSURE-AF) foi conduzido e randomizou 2199 indivíduos (pré-tratados e nunca tratados com anticoagulantes orais) com fibrilação atrial não-valvular e com cardioversão programada, para comparar **LIXIANA®** 60 mg uma vez ao dia à varfarina com dose ajustada para manter um INR terapêutico de 2,0-3,0 (randomizado 1:1), para a prevenção de eventos cardiovasculares. Um total de 2149 indivíduos foram tratados com **LIXIANA®** (N = 1067) ou varfarina (N = 1082). Os indivíduos do grupo de tratamento com **LIXIANA®** receberam 30 mg uma vez ao dia se um ou mais

dos seguintes fatores clínicos estivessem presentes: insuficiência renal moderada (ClCr 30 - 50 mL/min), baixo peso corporal (≤ 60 kg) ou uso concomitante de inibidores da P-gp, exceto amiodarona. A maioria dos indivíduos nos grupos **LIXIANA®** e varfarina foram submetidos à cardioversão (83,7% e 78,9%, respectivamente) ou foram auto-convertidos (6,6% e 8,6%, respectivamente). Foi realizada a cardioversão guiada por ecocardiografia transesofágica (em até 3 dias do início do tratamento) ou a cardioversão convencional (pelo menos 21 dias de pré-tratamento). Os indivíduos receberam tratamento durante 28 dias após a cardioversão.

O desfecho primário de eficácia consistiu em um composto de todos os acidentes vasculares cerebrais, eventos embólicos sistêmicos, infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular. Um total de 5 (0,5%) eventos ocorreram em indivíduos do grupo **LIXIANA®** (N = 1095) e 11 (1,0%) eventos do grupo varfarina (N = 1104); OR 0,46 (IC 95% 0,12 - 1,43); População ITT, período de estudo total.

O desfecho primário de segurança foi um composto de sangramento maior e SMCR. Um total de 16 (1,5%) eventos ocorreram em indivíduos do grupo **LIXIANA®** (N = 1067) e 11 (1,0%) eventos do grupo varfarina (N = 1082); OR 1,48 (IC 95% 0,64 - 3,55) ITT, período de tratamento. Não houve sangramento intracranial em nenhum dos grupos de tratamento. Todos os eventos de sangramento foram relatados em 32 indivíduos (3,0%) do grupo **LIXIANA®**e 35 indivíduos (3,2%) do grupo varfarina, respectivamente.

Referências Bibliográficas:

1. Giugliano RP et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM.* 2013;doi:10.1056/NEJMoa1310907.

2. Buller HR et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *NEJM*. 2013;369:1406-15.

3. Raskob et al 2018. HOKUSAI VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. NEJM. 2018;378(07): 615–624

4. Goette A, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet. 2016;388(10055):1995-2003.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Mecanismo de Ação

Nos estudos farmacodinâmicos primários, foram realizados testes *in vitro* para elucidar o mecanismo de ação. Edoxabana possui função inibidora altamente seletiva, direta e reversível do fator Xa (FXa), a serina protease localizada na via comum final da cascata de coagulação. Edoxabana inibe o FXa livre e a atividade da protrombinase. A inibição do FXa na cascata de coagulação reduz a geração de trombina, prolonga o tempo de coagulação e reduz o risco de formação de trombo.

Farmacodinâmica

Em pacientes saudáveis, edoxabana produz um início rápido dos efeitos farmacodinâmicos em 1-2 horas, que corresponde às concentrações máximas de edoxabana ($C_{máx}$). Os estudos *in vitro* demonstraram que os efeitos farmacodinâmicos mensurados pelo ensaio de anti-FXa são previsíveis e correlacionados com a dose e a concentração de edoxabana. Como um resultado da inibição do FXa, o modelo de estudos em animais demonstrou que edoxabana prolonga os testes do tempo de coagulação, como o tempo

de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). As alterações observadas de TP, INR e TTPa na dose terapêutica esperada, no entanto, são pequenas, sujeitas a um grau elevado de variabilidade e irrelevantes na monitoração do efeito anticoagulante de edoxabana.

Efeitos dos marcadores de coagulação na troca de rivaroxabana, dabigatrana e apixabana para edoxabana

Nos estudos de farmacologia clínica, indivíduos saudáveis receberam rivaroxabana 20 mg uma vez por dia, dabigatrana 150 mg duas vezes por dia ou apixabana 5 mg duas vezes por dia, seguidos de uma dose única de edoxabana 60 mg no Dia 4. Após a troca para edoxabana no Dia 4, os efeitos sobre TP, TTPa e anti-FXa (rivaroxabana ou apixabana) foram equivalentes aos observados quando edoxabana foi administrada isoladamente por 4 dias. Após a troca de dabigatrana para edoxabana, os valores do TTPa foram equivalentes aos observados com dabigatrana. Com base nesses dados, a primeira dose de edoxabana pode ser iniciada na dose programada seguinte do anticoagulante anterior.

As variantes dos genes *VKORC1* e *CYP2C9,* que são conhecidos por afetarem a sensibilidade de varfarina, não tiveram efeito sobre o sangramento nos pacientes tratados com edoxabana.

Outro Medicamentos

Ácido acetilsalicílico em dose baixa (≤100 mg) em voluntários saudáveis não alterou significativamente a exposição à edoxabana, mas foi sugerido maior risco de sangramento a partir dos dados de farmacodinâmica com ácido acetilsalicílico concomitante.

Farmacocinética

Edoxabana apresenta farmacocinética aproximadamente proporcional à dose para as doses de 15- 60 mg em indivíduos saudáveis.

Absorção

Edoxabana é absorvida com concentrações plasmáticas máximas em até 1-2 horas. A biodisponibilidade absoluta é de 62%. Edoxabana é predominantemente absorvida no trato gastrintestinal superior, com aproximadamente 12% de absorção no cólon. Os alimentos aumentam a exposição máxima em níveis variados, mas apresentam efeito mínimo sobre a exposição total. **LIXIANA®** foi administrada com ou sem alimentos nos Estudos ENGAGE-AF TIMI 48 e HOKUSAI VTE. Edoxabana é pouco solúvel em pH de 6,0 ou maior. Assim, os medicamentos ou as doenças que aumentam o pH estomacal ou aumentam o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal têm a possibilidade de reduzir a dissolução e a absorção de edoxabana. No entanto, a administração concomitante dos inibidores da bomba de próton não tem impacto sobre a exposição à edoxabana.

Em um estudo com 30 indivíduos saudáveis, os valores médios de área sob a curva (AUC) e Cmax para **LIXIANA®** 60 mg administrada como comprimido macerado por via oral misturado em purê de maçã ou via sonda nasogástrica suspenso em água foram bioequivalentes ao comprimido intacto.

Distribuição

A disposição é bifásica. O volume de distribuição é de 107 (19,9) L [média (DP)]. *In vitro*, a ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 55%. Não há acúmulo clinicamente relevante de edoxabana (razão de acúmulo de 1,14) com a administração única diária. As concentrações no estado de equilíbrio são atingidas em até 3 dias.

Metabolismo

Edoxabana inalterada é a forma predominante no plasma. Edoxabana é metabolizada via hidrólise

(mediada por carboxilesterase 1), conjugação ou oxidação pela CYP3A4 (<10%). O metabólito predominante M-4 é formado por hidrólise, é específico de humanos, é ativo e atinge menos de 10% da exposição do fármaco-mãe em indivíduos saudáveis. A exposição a outros metabólitos é de menos de 5% da exposição à edoxabana.

Eliminação

Em indivíduos saudáveis, estima-se que o *clearance* total de edoxabana seja de 22 (±3) L/hora; 50% é depurado por via renal (11 L/hora). O *clearance* renal representa aproximadamente 35% da dose administrada. O metabolismo e a excreção biliar/intestinal representam o restante do *clearance*. O $t_{½}$ terminal para a administração oral é de 10 a 14 horas.

Populações Especiais

Insuficiência Hepática

Os pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (classificada como *Child Pugh* A ou *Child Pugh* B) apresentaram farmacocinética e farmacodinâmica equivalentes às do seu grupo controle saudável correspondente. Não há experiência clínica com edoxabana em pacientes com insuficiência hepática grave.

Insuficiência Renal

As AUCs plasmáticas para os indivíduos com insuficiência renal leve (>50-80 mL/min), moderada (30-50 mL/min) e grave (<30 mL/min e não submetidos à hemodiálise) aumentaram em 32%, 74% e 72%, respectivamente, em relação aos indivíduos com função renal normal.

Hemodiálise

Uma sessão de hemodiálise de 4 horas reduziu a exposição total de edoxabana em menos de 7%.

Uso Geriátrico

Após considerar a função renal e o peso corpóreo, a idade não teve efeito clinicamente significativo adicional sobre a farmacocinética de edoxabana em uma análise de farmacocinética populacional do Estudo ENGAGE AF-TIMI 48.

Baixo Peso Corpóreo

Em uma análise de farmacocinética populacional do Estudo ENGAGE AF-TIMI 48, C_{max} e AUC em pacientes com peso corpóreo mediano baixo (55 kg) aumentaram em 40% e 13%, respectivamente, em comparação aos pacientes com peso corpóreo mediano elevado (84 kg). Nos Estudos ENGAGE-AF TIMI 48 e HOKUSAI VTE, os pacientes com peso corpóreo ≤60 kg tiveram uma redução da dose de edoxabana de 50%.

Sexo

Após considerar o peso corpóreo, o sexo não teve efeito clinicamente significativo adicional sobre a farmacocinética de edoxabana em uma análise de farmacocinética populacional do Estudo ENGAGE AF-TIMI 48.

Raça

Em uma análise de farmacocinética populacional do Estudo ENGAGE AF-TIMI 48, as exposições máxima e total nos pacientes asiáticos e não-asiáticos foram equivalentes.

Farmacogenômica

As variantes do gene *ABCB1*, que codifica a P-gp, não tiveram efeito sobre a farmacocinética de edoxabana em indivíduos saudáveis.

Prolongamento do QT/QTc

Em um estudo de QT completo em homens e mulheres saudáveis de 19-45 anos, não foi observado prolongamento do intervalo QTc com edoxabana (90 mg e 180 mg).

TOXICOLOGIA NÃO-CLÍNICA

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Carcinogênese

Edoxabana não foi carcinogênica quando administrada em camundongos e ratos por sonda oral diariamente por até 104 semanas. A maior dose testada (500 mg/kg/dia) em camundongos foi até 6,9 vezes a exposição humana na DHMR (dose humana máxima recomendada) de 60 mg/dia com base nas comparações de AUC e a maior dose testada (600/400 mg/kg/dia) em ratos foi até 15,6 vezes a exposição humana na DHMR de 60 mg/dia com base em comparações da AUC.

Mutagênese

Edoxabana e seu metabólito específico humano, o M-4, demonstraram resposta positiva nos testes de aberração cromossômica *in vitro*, mas foram negativos no teste de mutação reversa bacteriana *in vitro* (teste deAmes), no teste *in vitro* de micronúcleo de linfócitos de humanos, no teste *in vivo* de micronúcleo da medula óssea de ratos, no teste *in vivo* de micronúcleo de fígado de ratos e nos testes *in vivo* de síntese não-programada de DNA.

Comprometimento da Fertilidade e gravidez

Edoxabana não demonstrou efeitos sobre a fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial nas doses até 1.000 mg/kg/dia em ratos (aproximadamente 162 vezes maior que a dose DHMR de 60 mg/dia com base na área de superfície corpórea total em mg/m^2).

Edoxabana foi excretada no leite de ratas lactantes.

Nos estudos de reprodução em animais, os coelhos demonstraram maior incidência de variações de vesícula biliar de uma dose de 200 mg/kg [aproximadamente 65 vezes a dose humana máxima recomendada (DHMR) de 60 mg/dia com base na área de superfície corpórea total em mg/m^2]. Ocorreram mais perdas de gravidez pós-implantação em ratos na dose de 300 mg/kg/dia [aproximadamente 49 vezes a DHMR de 60 mg/dia com base na área de superfície corpórea total em mg/m^2] e em coelhos na dose de 200 mg/kg/dia [aproximadamente 65 vezes a DHMR de 60 mg/dia com base na área de superfície corpórea total em mg/m^2], respectivamente.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

LIXIANA é contraindicada em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo e em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e a risco de hemorragia clinicamente relevante

LIXIANA é contraindicada em pacientes hipersensíveis à edoxabana ou aos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de Sangramento

LIXIANA® aumenta o risco de sangramento e pode causar sangramento sério, potencialmente fatal. Avaliar prontamente qualquer sinal ou sintoma de perda de sangue. Descontinuar **LIXIANA®** nos pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo.

LIXIANA®, da mesma forma que outros anticoagulantes, deve ser usada com cautela nos pacientes com condições associadas a um risco aumentado de sangramento. O efeito anticoagulante de **LIXIANA®** não pode ser adequadamente avaliada com os testes laboratoriais padrão.

O uso concomitante de medicamentos que afetam a hemostasia pode aumentar o risco de sangramento. Esses medicamentos incluem ácido acetilsalicílico, inibidores plaquetários $P2Y_{12}$, outros agentes antitrombóticos, terapia fibrinolítica, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) **[ver 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS].**

Não há nenhuma maneira estabelecida de reverter o efeito anticoagulante de **LIXIANA®**, que se espera persistir por aproximadamente 24 horas após a última dose (2 meias-vidas). Não há disponível um agente de reversão específico para **LIXIANA®**. A hemodiálise não contribui significativamente para o *clearance* de edoxabana **[ver 3.1 FARMACOLOGIA CLÍNICA].** O concentrado de complexo protrombínico, os concentrados de complexo protrombínico ativado (aPCCs) ou o Fator VIIa recombinante podem ser considerados, mas o seu uso ainda não foi avaliado em pacientes. O sulfato de protamina, a vitamina K e o ácido tranexâmico não afetam a atividade anticoagulante de **LIXIANA®**

Pacientes com Válvulas Cardíacas Mecânicas

A segurança e a eficácia de **LIXIANA®** não foram estudadas até o momento em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas. Portanto, o uso de **LIXIANA®** não é recomendado nesses pacientes **[ver 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA].**

Risco Aumentado de Eventos Trombóticos Após a Descontinuação Prematura

A descontinuação prematura de qualquer anticoagulante oral na ausência de uma alternativa adequada para a anticoagulação aumenta o risco de eventos trombóticos. Se **LIXIANA®** for descontinuada por um motivo diferente de sangramento ativo clinicamente significativo ou término de um ciclo de terapia, considerara utilização de um outro anticoagulante **[ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA].**

Função renal em FANV

Uma tendência para diminuição da eficácia com o aumento do *clearance* de creatinina foi observada para o edoxabana em comparação com a varfarina bem controlada. Portanto, edoxabana deve ser somente administrada em pacientes com FANV e alta depuração da creatinina após uma avaliação individual cuidadosa do risco tromboembólico e hemorrágico.As análises de subgrupos por paciente / características do estudo mostraram um efeito geralmente consistente de LIXIANA® na maioria dos subgrupos, com exceção de subgrupos por função renal e região geográfica (para ambas as doses de edoxabana *versus* varfarina). O HR para o grupo edoxabana de 60 mg em comparação com o grupo de varfarina para a Europa Ocidental foi de 1,47 (IC 95%: 0,89-2,45; mITT, em tratamento) e para o subgrupo com CrCL $\geq$ 80 mL / min foi 1,41 (IC 95%: 0.97-2.06). O risco geral de benefício em pacientes com FANV é considerado positivo em todo o contínuo da função renal.

Avaliação da função renal: o CrCL deve ser monitorado no início do tratamento em todos os

pacientes e, posteriormente, quando indicado clinicamente.

Pacientes sem critérios clínicos para redução de dose

Nos estudos clínicos, o braço de tratamento com 30 mg (redução de dose 15 mg) foi numericamente menos eficaz do que a varfarina para o desfecho primário e também foi marcadamente inferior na redução do AVC isquêmico.

Portanto, os pacientes só devem receber 30 mg uma vez ao dia se atenderem a um ou mais dos critérios para redução de dose descritos na seção **8. DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO.**

Anestesia ou punção espinhal/epidural

Quando a anestesia neuroaxial (anestesia espinhal/epidural) ou punção espinhal/epidural é realizada, pacientes tratados com agentes antitrombóticos para a prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolvimento de um hematoma epidural ou espinhal, que pode resultar em paralisia de longa duração ou permanente. O risco destes eventos pode ser aumentado com o uso pós-operatório de cateteres epidurais ou o uso concomitante de medicamentos que afetam a hemostasia. Cateteres por via epidural ou intratecal não devem ser removidos antes de 12 horas após a última administração de Lixiana®. A próxima dose de Lixiana deve ser administrada, pelo menos, 2 horas após a remoção do cateter. O risco também pode ser aumentado por punção epidural ou espinhal traumática ou repetida ou no caso de histórico de punções epidurais ou espinhais traumáticas ou repetidas. Os pacientes devem ser monitorados com frequência para os sinais e sintomas de comprometimento neurológico (ex.: dormência ou fraqueza nas pernas, disfunção da bexiga ou intestino). Se houver a percepção de comprometimento neurológico, é necessário diagnóstico e tratamento de urgência. Antes da intervenção neuroaxial, o médico deverá considerar o potencial benefício versus o risco em pacientes anticoagulados ou em pacientes a serem anticoagulados para tromboprofilaxia.

Pacientes com Síndrome Antifosfolípide (especialmente triplo-positivos para anticorpos antifosfolipídicos)

Os anticoagulantes orais de ação direta, incluindo LIXIANA®, não são recomendados para pacientes com história prévia de trombose e com síndrome antifosfolípide. Em particular para pacientes que são triplo positivos (para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina, anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I), o tratamento com anticoagulantes orais de ação direta pode estar associado a aumento das taxas de eventos trombóticos recorrentes em comparação com a terapia com antagonistas da vitamina K. Portanto, recomenda-se considerar cuidadosamente todas as opções de tratamento (inclusive o padrão, como antagonistas de vitamina K) antes de usar LIXIANA® nestes pacientes.

Uso em populações específicas

Gravidez

Existem dados limitados do uso de **LIXIANA®** em mulheres grávidas. Não existem estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas.

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem a orientação médica. Informe imediatamente o seu médico no caso de suspeita de gravidez.

LIXIANA® não deve ser usada durante a gravidez a menos que o benefício justifique o risco potencial para a mãe e o feto.

O risco para a gravidez e/ou hemorragia relacionada ao parto emergente é aumentado com o uso de um anticoagulante, que não é prontamente reversível. O efeito anticoagulante de edoxabana não pode ser

monitorado de maneira adequado com exames laboratoriais disponíveis.

Trabalho de Parto e o Parto

A segurança e a eficácia de **LIXIANA®** durante o trabalho de parto e o parto ainda não foram avaliadas em estudos clínicos.

Mulheres Lactantes

Não se sabe se edoxabana ou os seus metabólitos são excretados no leite materno humano. Em um estudo não-clínico, edoxabana foi excretada no leite materno de ratas.

Levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapia com **LIXIANA®**,

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas. Portanto, o uso de **LIXIANA®** não é recomendado nesses pacientes.

Uso geriátrico

Do total de pacientes no Estudo ENGAGE AF-TIMI 48, 5.182 (74%) tinham 65 anos ou mais e 2.838 (41%), 75 anos ou mais. No Estudo HOKUSAI VTE, 1.334 (32%) pacientes tinham 65 anos ou mais e 560 (14%), 75 anos ou mais. Nos estudos clínicos, a eficácia e a segurança de **LIXIANA®** em idosos (65 anos ou mais) foram semelhantes às observadas nos pacientes com menos de 65 anos **[ver 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA, 3.1 FARMACOLOGIA CLÍNICA, 9. REAÇÕES ADVERSAS].**

Insuficiência Renal

Não é necessário reduzir a dose nos pacientes com comprometimento renal leve (CrCL >50 mL/min). Reduzir a dose de **LIXIANA®** para 30 mg no caso de comprometimento renal moderado a grave (CrCL de 15-50 mL/min) [ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**]. Existem dados clínicos limitados com **LIXIANA®** nos pacientes com *clearance* de creatinina <15 mL/min e, portanto, **LIXIANA®** não é recomendada nesses pacientes.

A hemodiálise não contribui significativamente para o *clearance* de edoxabana **[ver 3.1 FARMACOLOGIA CLÍNICA].**

Insuficiência Hepática

Pacientes com enzimas hepáticas elevadas (ALT/AST > 2 x acima do limite normal) ou Bilirrubina total ≥ 1.5 x ALN foram excluídos dos estudos clínicos. Portanto **LIXIANA®** deve ser utilizada com cautela nesta população (ver **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). Durante o tratamento com **LIXIANA®** a avaliação de função hepática deve ser realizada de acordo com a prática clínica.

Não é necessário reduzir a dose nos pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

LIXIANA® ainda não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave. **LIXIANA®** não é recomendada em pacientes com insuficiência hepática grave **[ver 3.1 FARMACOLOGIA CLÍNICA].**

LIXIANA® não é recomendada em pacientes com doença hepática associada a anormalidades de coagulação intrínsecas.

Baixo Peso Corpóreo

Recomenda-se uma dose reduzida de 30 mg de **LIXIANA®** para os pacientes com baixo peso corpóreo ≤60 kg **[ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 3.1 FARMACOLOGIA CLÍNICA].**

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

LIXIANA® não tem influência, ou é desprezível, sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Uso concomitante com Rifampicina

Em um estudo de fase I de administração concomitante de rifampicina 600 mg, uma vez ao dia, por sete dias, com uma dose única de edoxabana 60 mg no dia 7, observou-se uma diminuição de 34% do AUC de edoxabana. Embora não haja nenhum efeito aparente em Cmax, o uso concomitante de edoxabana e rifampicina deve ser evitado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da P-gp

LIXIANA® é um substrato transportador de efluxo da P-glicoproteína (P-gp). Nos estudos farmacocinéticos (PK), a administração concomitante de **LIXIANA®** com os inibidores da P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, cetoconazol, quinidina ou verapamil resultou no aumento das concentrações plasmáticas de **LIXIANA®**, exigindo a redução da dose para 30 mg uma vez por dia **[ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 3.1 FARMACOLOGIA CLÍNICA].**

Não é necessário reduzir a dose para o uso concomitante de **LIXIANA®** com amiodarona. Durante o uso concomitante com inibidores da P-gp, exceto amiodarona, deve-se considerar a dose de **LIXIANA®** 30 mg uma vez ao dia. O uso concomitante dos seguintes inibidores da P- gp com edoxabana foram estudados:

- Ciclosporina: a administração concomitante de uma dose única de ciclosporina 500 mg com uma dose única de edoxabana 60 mg resultou em aumento do AUC e C_{max} de edoxabana em 73% e 74%, respectivamente.

- Dronedarona: a administração concomitante de dronedarona 400 mg, duas vezes ao dia, por 7 dias, com uma dose única de edoxabana 60 mg no dia 5, resultou em aumento do AUC e C_{max} de edoxabana de 85% e 46%, respectivamente.

- Eritromicina: a administração concomitante de eritromicina 500 mg, quatro vezes ao dia, por 8 dias com uma dose única de edoxabana 60 mg no dia 7, resultou em aumento da AUC e C_{max} de 85% e 68%, respectivamente.

- Cetoconazol: a administração concomitante de cetoconazol 400 mg, uma vez ao dia, por 7 dias com uma dose única de edoxabana 60 mg no dia 4, resultou em aumento da AUC e C_{max} em 87% e 89%, respectivamente.

- Quinidina: a administração concomitante de quinidina 300 mg, uma vez ao dia nos dias um e quatro e três vezes ao dia nos dias dois e três, com uma dose única de edoxabana 60 mg no dia 3, resultou em um aumento da AUC após 24 horas de 77% e C_{max} de 85%.

- Verapamil: a administração concomitante de verapamil 240 mg, uma vez ao dia, por 11 dias, com uma dose única de edoxabana 60 mg no dia 10, resultou em um aumento da AUC e C_{max} de aproximadamente 50%.

- Amiodarona: a administração concomitante de amiodarona 400 mg, uma vez ao dia, por 4 dias, com

uma dose única de edoxabana 60 mg no dia 4, resultou em um aumento da AUC e C_{max} de aproximadamente 40% e 66%, respectivamente. No estudo, amiodarona não estava no estado de equilíbrio. Em um estudo de fase 3, em pacientes com FANV, os resultados de segurança e eficácia foram semelhantes entre pacientes que utilizaram ou não amiodarona concomitante. Portanto, nenhuma redução de dose é necessária quando edoxabana é administrada com amiodarona.

Indutores da P-gp

Rifampicina: a administração concomitante de rifampicina 600 mg, uma vez ao dia, por sete dias, com uma dose única de edoxabana 60 mg no dia 7, resultou em diminuição do AUC de edoxabana de 34%. Embora não haja nenhum efeito aparente no Cmax, o uso concomitante de rifampicina e edoxabana deve ser evitado.

Substratos da P-gp

Digoxina: doses diárias múltiplas de digoxina 0,25 mg com a administração concomitante de edoxabana 60 mg, uma vez por dia, nos Dias 8-14 aumentaram a $C_{máx}$ de edoxabana em 17%, sem efeito significativo sobre a AUC ou o *clearance* renal no estado de equilíbrio. Não é necessário

modificar a dose quando **LIXIANA®** é administrada com digoxina.

Inibidores da Bomba de Próton (IBPs)

Esomeprazol: a administração concomitante de esomeprazol 40 mg, uma vez por dia, por cinco dias com uma dose única de edoxabana 60 mg no Dia 5 não teve efeito sobre a AUC de edoxabana, mas a $C_{máx}$ diminuiu em aproximadamente 33%. Não é necessário modificar a dose quando **LIXIANA®** é administrada com esomeprazol.

Uso concomitante com outros medicamentos

Atorvastatina: a adminsitração concomitante de atorvastatina 80 mg, uma vez ao dia, por oito dias, com uma dose única de edoxabana 60 mg no Dia 7 não teve efeito sobre a $C_{máx}$ ou a AUC de edoxabana. Não é necessário reduzir a dose quando **LIXIANA®** é administrada com a atorvastatina.

Anticoagulantes, Antiplaquetários, AINEs e ISRS/IRSN

A experiência com o uso de edoxabana com terapia antiplaquetária dupla, agentes antitrombóticos ou fibrinolíticos é muito limitada.

Anticoagulantes: a administração concomitante de **LIXIANA®** com outros anticoagulantes não é recomendada devido ao risco aumentado de sangramento **[5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].**

Ácido acetilsalicílico: a administração concomitante de ácido acetilsalicílico em dose elevada (325 mg) aumentou a $C_{máx}$ e a AUC no estado de equilíbrio de edoxabana em 35% e 32%, respectivamente. Nos estudos clínicos, a administração concomitante com ácido acetilsalicílico (baixa dose ≤ 100 mg/dia) ou tienopiridínicos foram permitidos e resultaram em aumento do sangramento maior embora com um menor risco de sangramento em comparação à varfarina. Edoxabana pode ser co-administrada com doses baixas de ácido acetilsalicílico (≤ 100 mg por dia).

A co-administração de ácido acetilsalicílico (100 mg ou 325 mg) e edoxabana aumenta o tempo de sangramento relativo relacionado a cada droga isoladamente.

Naproxeno: naproxeno não teve efeito sobre a $C_{máx}$ e a AUC de edoxabana. Nos estudos clínicos, a administração concomitante dos AINEs resultou em sangramento menor clinicamente relevante aumentado. O uso crônico dos AINEs com **LIXIANA®** não é recomendado.

ISRS/IRSN: Como ocorre com outros anticoagulantes, existe a possibilidade de pacientes apresentarem risco aumentado de sangramento durante o uso concomitante de **LIXIANA®** e ISRS ou IRSN, em função do efeito destas classes de medicamentos nas plaquetas.

Efeito de edoxabana sobre outras drogas

A administração concomitante de edoxabana com digoxina resultou em um aumento de 28% no C_{max} de digoxina. Entretanto o AUC não foi afetado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LIXIANA® deve ser armazenada em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC).

Desde que observados os cuidados de conservação, o prazo de validade de **LIXIANA®** é de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de **LIXIANA®** 15 mg são redondos, revestidos por uma película laranja. Os

comprimidos de **LIXIANA®** 30 mg são redondos, revestidos por uma película rosa.

Os comprimidos de **LIXIANA®** 60 mg são redondos, revestidos por uma película amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

LIXIANA® deve ser utilizada por via oral, engolida com água, com ou sem alimentos.

Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, os comprimidos de **LIXIANA®** podem ser macerados e misturados com água ou purê de maçã e administrados imediatamente por via oral. Alternativamente, os comprimidos de **LIXIANA®** podem ser macerados e suspensos numa pequena quantidade de água e imediatamente administrados por meio de um tubo gástrico. Os comprimidos macerados de **LIXIANA®** são estáveis em água e purê de maçã por até 4 horas.

Fibrilação Atrial Não-Valvar (FANV):

A dose recomendada de **LIXIANA®** é de 60 mg por via oral, uma vez por dia.

Tratamento de TEV incluindo TVP e EP, e Prevenção TEV recorrente

A dose recomendada de **LIXIANA®** é de 60 mg por via oral uma vez por dia após o uso inicial

da heparina **[ver 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA].**

Este medicamento não deve ser mastigado.

Reduções da Dose para FANV e TEV (TVP/EP)

A dose recomendada de **LIXIANA®** é de 30 mg uma vez por dia nos pacientes com um ou mais dos seguintes fatores:

- Insuficiência renal moderada a grave (CrCL de 15-50 mL/min)
- Baixo peso corpóreo ≤ 60 kg
- Uso concomitante de inibidores da P-glicoproteína (P-gp), exceto a amiodarona

Posologia nas populações especiais:

Uso geriátrico
Nenhum ajuste de dose é necessário.
Insuficiência renal

- leve *(CrCL > 50-80 mL/min):* a dose de **LIXIANA®** é de 60 mg, uma vez ao dia.

- moderada a grave *(CrCL de 15-50 mL/min)*: a dose de **LIXIANA®** é de 30 mg, uma vez ao dia.

Há dados limitados do uso de LIXIANA® em pacientes no estágio final da insuficiência renal (CrCL<15 mL/min). LIXIANA® não é recomendada para pacientes com CrCL<15 mL/min ou em diálise.

Avaliação de função renal:

- A função renal deve ser avaliada em todos os pacientes por meio do cálculo de clearance de creatinina antes do início do tratamento com Lixiana® para excluir pacientes com doença renal terminal (CrCL <15 mL/min), para que seja utilizada a dose correta de Lixiana® em pacientes com CrCL 15-50 mL/min (30 mg uma vez ao dia), em pacientes com CrCL > 50 mL/min (60 mg uma vez ao dia) e para avaliar o uso de Lixiana® em pacientes com clearance de creatinina elevado (vide seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

- A função renal também deve ser avaliada quando houver suspeita de alteração na função renal durante o tratamento (ex.: hipovolemia, desidratação, e no caso de uso concomitante com alguns medicamentos).

A fórmula de Cockcroft-Gault foi utilizada para estimar a função renal (CrCL em mL/min) durante os estudos clínicos com Lixiana®, no entanto outros métodos podem ser utilizados para avaliar este parâmetro (ex.: MDMR e CKD EPI). A fórmula é descrita a seguir:

- Para creatinina em μmol/L:

$$\frac{1{,}23 \; x \; (140 - idade \; [anos]) x \; peso \; [kg] (x \; 0{,}85 \; se \; do \; sexo \; feminino)}{creatinina \; sérica \; [\mu \frac{mol}{L}]}$$

- Para creatinina em mg/dL:

$$\frac{140 - idade\ [anos])\ \times\ weight\ [kg]\ (\times\ 0.85\ se\ do\ sexo\ feminino)}{72\ x\ creatinina\ sérica}$$

Insuficiência hepática

A dose de **LIXIANA®** é de 60 mg, uma vez ao dia em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

O uso de **LIXIANA®** não foi estudado em pacientes com Insuficiência hepática grave.

O uso de **LIXIANA®** não é recomendado em pacientes com Insuficiência hepática associada às anormalidades intrínsecas de coagulação.

Baixo peso corpóreo

Em pacientes com peso corpóreo ≤ 60 kg, a dose de **LIXIANA®** é de 30 mg uma vez ao dia.

Uso concomitante com inibidores da P-gp

Em pacientes em uso concomitante de inibidores da P-gp, exceto amiodarona, a dose de **LIXIANA®** é de 30 mg uma vez ao dia.

População pediátrica

A segurança e eficácia de **LIXIANA®** em crianças abaixo de 18 anos não foram estabelecidas ainda. Portanto, o uso de **LIXIANA®** não é recomendado nesses pacientes.

Pacientes submetidos à cardioversão

O tratamento com **LIXIANA®** pode ser iniciado ou continuado em pacientes que possam necessitar de cardioversão. Para a cardioversão guiada por ecocardiograma transesofágico (ETE) em pacientes não tratados anteriormente com anticoagulantes, o tratamento com **LIXIANA®** deve ser iniciado pelo menos 2 horas antes da cardioversão para assegurar uma anticoagulação adequada.

A cardioversão deve ser realizada no máximo 12 horas após a dose de **LIXIANA®** no dia do procedimento.

Para todos os pacientes submetidos à cardioversão: deve ser solicitada confirmação, antes da cardioversão, de que o paciente tomou **LIXIANA®** conforme prescrito pelo médico. As decisões sobre o início e a duração do tratamento devem seguir as diretrizes estabelecidas para o tratamento anticoagulante em pacientes submetidos à cardioversão.

Dose Perdida

Se uma dose de LIXIANA® for perdida, deverá ser tomada assim que possível no mesmo dia. A administração deve ser retomada no dia seguinte de acordo com o cronograma de administração normal. A dose não deve ser dobrada para compensar a dose perdida.

Troca

A terapia anticoagulante contínua é importante em pacientes com FANV e tratamento de VTE. O tempo médio de exposição foi de 2,5 anos e 265 dias no estudo ENGAGE e no estudo HOKUSAI, respectivamente. Pode haver situações que justifiquem a troca da terapia anticoagulante.

A troca terapêutica foi avaliada ao término do estudo clínico ENGAGE-AF-TIMI 48.

Tabela 7.

De Outros	**Para LIXIANA®**	**Recomendação**
Varfarina	**LIXIANA®**	Descontinuar a varfarina e iniciar **LIXIANA®** quando a INR for ≤2,5
Anticoagulantes orais diferentes da varfarina	**LIXIANA®**	Descontinuar o anticoagulante oral atual e iniciar **LIXIANA®** na próxima dose programada do outro anticoagulante oral
HBPM	**LIXIANA®**	Descontinuar a HBPM e iniciar **LIXIANA®** na próxima administração programada da HBPM
Heparina não-fracionada	**LIXIANA®**	Descontinuar a infusão e iniciar **LIXIANA®** 4 horas depois

De LIXIANA®	Para outros	Recomendação
LIXIANA®	Varfarina	*Opção oral*: Para os pacientes que tomam 60 mg de **LIXIANA®**, reduzir a dose para 30 mg e iniciar varfarina concomitante. Para os pacientes que recebem 30 mg de **LIXIANA®** por um ou mais fatores clínicos[a], reduzir a dose para 15 mg[b] e iniciar varfarina concomitante. A INR deve ser medida, no mínimo, semanalmente e imediatamente antes da dose diária de **LIXIANA®** para minimizar a influência de **LIXIANA®** nas mensurações da INR. Quando INR estável ≥2,0 for atingida **LIXIANA®** deve ser descontinuada
LIXIANA®	Varfarina Opção parenteral	*Opção parenteral*: Descontinuar **LIXIANA®** e administrar um anticoagulante parenteral e varfarina na próxima dose programada de **LIXIANA®**. Quando INR estável ≥2,0 for atingida, o anticoagulante parenteral deve ser descontinuado e varfarina mantida
LIXIANA®	Anticoagulantes orais diferentes da varfarina	Descontinuar **LIXIANA®** e iniciar o outro anticoagulante oral na próxima dose de **LIXIANA®**
LIXIANA®	Anticoagulantes parenterais	Descontinuar **LIXIANA®** e iniciar o anticoagulante parenteral na próxima dose de **LIXIANA®**

Abreviaturas: INR=Razão Normalizada Internacional; HBPM=heparina de baixo peso molecular

[a] Insuficiência renal moderada a grave (CrCL 15-50mL/min), baixo peso corpóreo ou uso com inibidores da P-gp, exceto a amiodarona.

[b] As doses de 15 mg foram estudadas com pacientes FA apenas em ENGAGE-AF-TIMI 48.

Descontinuação para Cirurgia e Outras Intervenções

Caso seja necessário descontinuar a anticoagulação para reduzir o risco de sangramento em cirurgias ou outros procedimentos, **LIXIANA®** deve ser interrompida assim que possível e preferencialmente, 24 horas antes do procedimento **[ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].**

Ao decidir se um procedimento deve ser atrasado até 24 horas após a última dose de **LIXIANA®**, o aumento do risco de sangramento deve ser ponderado em relação à urgência da intervenção **[ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]. LIXIANA®** deve ser reiniciada após a cirurgia ou outro procedimento assim que a hemostasia adequada tiver sido estabelecida, observando que o tempo para início do efeito terapêutico é de 1-2 horas **[ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].** Se o medicamento oral não puder ser tomado durante ou após a intervenção cirúrgica, considerar a administração de um anticoagulante parenteral e, depois, realizar a troca para **LIXIANA®** oral. (Ver **Tabela 5**)

9. REAÇÕES ADVERSAS

No estudo ENGAGE AF-TIMI 48, no total, 2256 (32,2%) dos pacientes tratados com edoxabana 60 mg (redução de dose 30 mg) apresentaram reações adversas.
No estudo HOKUSAI-VTE, no total, 1249 (30,3%) dos pacientes tratados com edoxabana 60 mg (redução de dose 30 mg) apresentaram reações adversas.

No estudo ENGAGE AF-TIMI 48, as reações adversas relacionadas ao sangramento mais comuns no grupo **LIXIANA®** 60 mg foram: hemorragia subcutânea (3,8%), hemorragia do trato gastrointestinal inferior (2,7%) e epistaxe (2,6%).

No estudo HOKUSAI VTE, as reações adversas relacionadas ao sangramento mais comuns no grupo **LIXIANA®** 60 mg foram: hemorragia vaginal (9,0%), hemorragia subcutânea (5,9%) e epistaxe (4,7%). No estudo HOKUSAI VTE, sangramentos vaginais foram relatados comumente em mulheres com idade inferior a 50 anos, porém essa reação não era comum em mulheres com idade superior a 50 anos. Com a revisão individual dos casos, o sangramento vaginal está relacionado mais frequentemente aos ciclos menstruais. Além disso, poucos eventos de sangramento vaginal resultaram em descontinuação permanente dos medicamentos estudados (10 com edoxabana e 1 com varfarina).

O sangramento pode ocorrer em qualquer área e pode ser severo até fatal.

Outras reações adversas comuns para edoxabana em ambos os estudos ENGAGE AF_TIMI 48 e HOKUSAI VTE foram anemia, *rash* e testes anormais para função hepática. Uma reação adversa é um efeito indesejável, consideravelmente associado com o uso do medicamento, que pode ocorrer como parte da ação farmacológica do fármaco ou possuir causa não prevista. Essa definição não contempla todos os eventos adversos observados durante o uso do medicamento, mas aqueles em que existe base para o estabelecimento de uma relação causal entre o medicamento e a ocorrência de um evento adverso.

Todos os eventos adversos reportados nos estudos ENGAGE AF-TIMI 48 e HOKUSAI VTE foram revisados quanto ao seu potencial de relação com **LIXIANA®**. Seguem as reações adversas hemorrágicas e não hemorrágicas de acordo com a sua frequência:

Reações comuns (≥ 1/100 e < 1/10; de/ou igual a 1% a 10%): anemia, epistaxe, hemorragia do trato gastrointestinal superior, hemorragia do trato gastrointestinal inferior, hemorragia oral/faríngea, hemorragia em tecido subcutâneo, *rash*, hematúria macroscópica/uretral, hemorragia vaginal, hemorragia no local da punção, provas de função hepática anormal, aumento de bilirrubina sanguínea, aumento de gama glutamil transferase (GGT), tontura, cefaleia, dor abdominal, náusea e prurido.

Reações incomuns (≥ 1/1.000 e < 1/100; de/ou igual a 0,1% a 1%): hemorragia intracraniana, hemorragia conjuntiva/escleral, hemorragia intraocular, outras hemorragias, hemoptise, hemorragia no local da cirurgia, trombocitopenia, hipersensibilidade, aumento de fosfatase alcalina sanguínea, aumento de transaminases e aumento de aspartato aminotransferase (AST) e urticária.

Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000; de/ou igual a 0,01% a/ou igual a 0,1%): hemorragia subaracnóidea, hemorragia pericárdica, hemorragia retroperitoneal, hemorragia intramuscular (sem síndrome compartimental), hemorragia intra-articular, hemorragia subdural, hemorragia por procedimento, reação anafilática e edema por reação alérgica.

No estudo HOKUSAI VTE Câncer, que avaliou a eficácia e segurança da heparina de baixo peso molecular (HBPM) / **LIXIANA®** versus dalteparina no tratamento de TEV com câncer, o sangramento maior ocorreu em 6,1% (32/522) dos indivíduos tratados com **LIXIANA®** 60 mg (30 mg dose reduzida). O local mais comum para ocorrência de sangramento maior foi o trato gastrointestinal superior (GI). O sangramento GI maior ocorreu em 4,2% (22/522) dos pacientes. A maior parte dos eventos de sangramento maior ocorreu em indivíduos com câncer gastrointestinal durante a randomização.

Seguem as reações adversas observadas durante o período pós-comercialização de acordo com a sua frequência:

Reações comuns* (≥ 1/100 e < 1/10; de/ou igual a 1% a 10%): tontura, cefaleia, dor abdominal.

*Frequência de acordo com dados dos estudos clínicos Fase 3

Experiência pós-comercialização:

As seguintes reações adversas foram observadas após o início da comercialização de edoxabana. Não é possível estimar a frequência de ocorrência destas reações adversas.

Distúrbios linfáticos e do sangue: trombocitopenia.
Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal.
Distúrbios do sistema imune: edema alérgico, hipersensibilidade.
Distúrbios do sistema nervoso: tontura, cefaleia.
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: urticária.
Distúrbios renais e urinários: nefropatia relacionada ao anticoagulante (secundária a sangramento grave).

Caso for julgado necessário, testes laboratoriais de hemoglobina / hematócrito podem ser úteis para detectar hemorragias ocultas, além da vigilância clínica adequada. As complicações hemorrágicas podem apresentar-se como fraqueza, palidez, tonturas, baixa pressão arterial, dor de cabeça ou inchaço inexplicável, dispneia e choque inexplicável.

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdose com **LIXIANA®** aumenta o risco de sangramento. A experiência com casos de superdose é muito limitada.

Nos casos de superdose, dependendo da situação clínica, **LIXIANA®** deve ser suspensa ou a próxima dose deve ser atrasada, levando-se em consideração a meia-vida ($t_{½}$) de edoxabana ($t_{½}$: 10-14 horas).

Nos casos de sangramento, instituir condutas adequadas (como concentrado de hemácias e/ou hemostasia).

Não existe disponível um agente de reversão específico para edoxabana.

Não é previsto que os seguintes medicamentos revertam os efeitos anticoagulantes de edoxabana: sulfato de protamina, vitamina K e ácido tranexâmico.

A hemodiálise não contribui significativamente para o *clearance* de edoxabana.

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS- 1.0454.0185
Farm. Resp.:
Dr. Pedro de Freitas Fiorante - CRF-SP n° 76.376
Registrado e fabricado por:
Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.
Alameda Xingu, 766 - Alphaville – Barueri - São Paulo
CNPJ nº 60.874.187/0001-84
Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 08000-556596
www.daiichisankyo.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

LIX_COM_ VPS_13_9