

XAKILIS (apixabana) Comprimido revestido de 2,5 mg ou 5 mg. Embalagem contendo 20 ou 60 unidades. **USO ORAL/ USO ADULTO. INDICAÇÕES:** Prevenção de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos que foram submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho. Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular: redução do risco de acidente vascular cerebral (AVC), embolia sistêmica e óbito em pacientes com fibrilação atrial não valvular. Tratamento de tromboembolismo venoso: tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). Prevenção da TVP e EP recorrentes. **CONTRAINDICAÇÕES:** Pacientes que apresentam hipersensibilidade à apixabana ou a qualquer componente da fórmula. Em casos de sangramento ativo clinicamente significativo e em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e ao risco de sangramento clinicamente relevante. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Risco hemorrágico:** Assim como com outros anticoagulantes, os pacientes que utilizam apixabana devem ser cuidadosamente monitorados em relação aos sinais de sangramento. Esse medicamento não é recomendado para pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e ao risco de sangramento clinicamente relevante. A administração de apixabana deve ser interrompida se ocorrer hemorragia grave. Em caso de complicações hemorrágicas, o tratamento com apixabana deve ser descontinuado e a origem do sangramento investigada. **Descontinuação temporária de apixabana.** Descontinuar anticoagulantes, incluindo apixabana, devido a sangramento ativo, cirurgia eletiva ou procedimentos invasivos, pode colocar o paciente sob maior risco de trombose. Evitar lapsos na terapia e, se a anticoagulação com apixabana precisar ser temporariamente descontinuada por qualquer razão, deve-se retomar o tratamento o mais breve possível. **Insuficiência hepática:** contraindicado a pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e ao risco de sangramento clinicamente. A apixabana não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática grave. A apixabana pode ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child Pugh A ou B). **Interações com outros medicamentos que afetam a hemostasia** O uso concomitante de apixabana com agentes antiplaquetários aumenta o risco de sangramento. O uso concomitante de outros inibidores da agregação plaquetária ou outros agentes antitrombóticos não são recomendados com apixabana após cirurgia. Em pacientes com fibrilação atrial e uma condição que justifica um ou dois tratamentos antiplaquetários, uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios em relação aos potenciais riscos deve ser feita antes de combinar este tratamento com apixabana. **Punção ou anestesia espinhal/epidural:** Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho. Quando a anestesia neuroaxial (anestesia espinhal/epidural) ou punção espinhal/epidural é realizada, pacientes tratados com agentes antitrombóticos para a prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolvimento de um hematoma epidural ou espinhal, que pode resultar em paralisia de longa duração ou permanente. O risco destes eventos pode ser aumentado com o uso pós-operatório de cateteres epidurais ou o uso concomitante de medicamentos que afetam a hemostasia. Cateteres por via epidural ou intratecal devem ser removidos pelo menos 5 horas antes da primeira dose de apixabana. O risco também pode ser aumentado por punção epidural ou espinhal traumática ou repetida. Os pacientes devem ser monitorados com frequência para os sinais e sintomas de comprometimento neurológico (por exemplo, dormência ou fraqueza nas pernas, disfunção da bexiga ou intestino). Se houver a percepção de comprometimento neurológico, é necessário diagnóstico e tratamento de urgência. Antes da intervenção neuroaxial, o médico deverá considerar o potencial benefício versus o risco em pacientes anticoagulados ou em pacientes a serem anticoagulados para trombopprofilaxia. **Tratamento de tromboembolismo venoso (TEV):** Não é recomendado iniciar apixabana como alternativa à heparina não fracionada para o tratamento inicial de pacientes com EP que apresentem instabilidade hemodinâmica ou que possam ser submetidos a trombólise ou embolectomia pulmonar. **Pacientes com Síndrome Antifosfolípide** Os anticoagulantes orais de ação direta (DOACs), incluindo o apixabana, não são recomendados para pacientes com histórico de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípide (SAF). Em particular para doentes que são positivos triplo (para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2-glicoproteína I), o tratamento com DOACs pode estar associado a taxas aumentadas de eventos trombóticos recorrentes em comparação com a terapêutica antagonista da vitamina K. A eficácia e segurança de apixabana em pacientes com SAF ainda não foram estabelecidas. **Informações sobre os excipientes: Este medicamento contém LACTOSE:** Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (para a concentração do comprimido de 2,5 mg e 0,429 mg de sódio e para a concentração do comprimido de 5 mg e 0,858 mg de sódio), por comprimido revestido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. **Categoria de risco de gravidez: B** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião- dentista. **Uso durante a Gravidez:** Não é recomendada durante a gravidez. **Uso durante a Lactação:** Não se sabe se a apixabana ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Os dados disponíveis em animais revelaram excreção da apixabana no leite. O risco para recém-nascidos e

lactentes não pode ser excluído. A decisão deve ser tomada entre interromper a amamentação ou descontinuar/abster-se do tratamento com apixabana. **Fertilidade:** Estudos em animais tratados diretamente com apixabana não mostraram efeito na fertilidade. **Uso em idosos:** Idade avançada pode aumentar o risco hemorrágico. **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas:** Este medicamento não tem influência, ou é desprezível, sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Efeito de outros fármacos sobre a apixabana. Inibidores do CYP3A4 e gpP. A coadministração de apixabana com cetoconazol (400 mg uma vez por dia), um inibidor forte tanto de CYP3A4 quanto de gpP, levou a um aumento de 2 vezes em média na AUC de apixabana e um aumento de 1,6 vezes em média na C_{máx} de apixabana. Com base nestes dados, apixabana não é recomendada a pacientes que recebem tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos, como cetoconazol ou outros inibidores potentes do CYP3A4 e da gpP e inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir). Espera-se que substâncias ativas não consideradas inibidores potentes de ambos CYP3A4 e gpP (por exemplo: diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamil, quinidina) causem um aumento das concentrações plasmáticas de apixabana em menor grau. Não é necessário ajuste de dose para apixabana quando co-administrado com agentes que não são inibidores fortes tanto de CYP3A4 como de gpP. Por exemplo, diltiazem (360 mg uma vez por dia), considerado um inibidor moderado de CYP3A4 e um inibidor fraco de gpP, levando a um aumento de 1,4 vezes em média na AUC da apixabana e um aumento de 1,3 vezes na C_{máx}. O naproxeno (500 mg, dose única), um inibidor de gpP, mas não um inibidor de CYP3A4, provocou um aumento de 1,5 vezes e 1,6 vezes em média na AUC e na C_{máx} da apixabana, respectivamente. A claritromicina (500 mg, duas vezes por dia), um inibidor da gpP e um forte inibidor da CYP3A4, levou a um aumento de 1,6 vezes e 1,3 vezes na AUC e C_{máx} de apixabana média, respectivamente. Indutores do CYP3A4 e gpP. A coadministração de apixabana com rifampicina, um indutor potente tanto de CYP3A4 quanto de gpP, levou a uma diminuição de aproximadamente 54% e 42% em média na AUC e na C_{máx} de apixabana, respectivamente. O uso concomitante de apixabana com outros indutores potentes de CYP3A4 e de gpP (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou erva de São João) também podem levar a uma redução na concentração plasmática de apixabana. Nenhum ajuste de dose de apixabana é necessário durante o tratamento concomitante com tais agentes para a prevenção de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) após artroplastia eletiva de quadril ou de joelho ou para a prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular; no entanto, indutores potentes tanto de CYP3A4 quanto de gpP devem ser coadministrados com cautela. Para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), não é recomendada terapia concomitante com indutores potentes tanto de CYP3A4 quanto de gpP. Para a prevenção da TVP e EP recorrentes, indutores potentes tanto de CYP3A4 quanto de gpP devem ser coadministrados com cautela. **Anticoagulantes, inibidores da agregação plaquetária e AINEs:** Após a administração combinada de enoxaparina (40 mg em dose única) e apixabana (5 mg em dose única), um efeito aditivo sobre a atividade do anti-fator Xa foi observada. Interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas não foram evidentes em indivíduos saudáveis quando apixabana foi coadministrada com ácido acetilsalicílico 325 mg uma vez por dia. A apixabana quando coadministrada com clopidogrel (75 mg uma vez por dia), com a combinação de 75 mg de clopidogrel 162 mg ácido acetilsalicílico uma vez por dia, ou com prasugrel (60 mg seguido de 10 mg uma vez por dia) nos estudos fase I, não mostrou um aumento relevante no tempo de sangramento, inibição da agregação plaquetária, ou prolongamento nos testes de coagulação (TP, RNI e TTPA) quando comparado com a administração dos agentes antiplaquetários sem apixabana. O naproxeno (500 mg), um inibidor da gpP, levou a uma média de aumento de 1,5 vezes e 1,6 vezes na AUC e C_{máx} de apixabana em indivíduos saudáveis, respectivamente. Correspondentes prolongamentos nos testes de coagulação foram observados para apixabana. Não foram observadas alterações no efeito do naproxeno sobre a agregação plaquetária induzida pelo ácido araquidônico e não foi observado prolongamento clinicamente relevante do tempo de sangramento após a administração concomitante de apixabana e naproxeno. Os pacientes com FANV com SCA e/ou submetidos a ICP podem ser tratados com apixabana em associação com antiagregantes plaquetários. Apesar desses achados, apixabana deve ser usado com cautela quando administrado concomitantemente com AINEs, AAS ou inibidores de P2Y₁₂ porque estes medicamentos normalmente aumentam o risco de sangramento. Outros agentes relacionados com sangramentos graves não são recomendados concomitantemente com apixabana, tais como: heparina não fracionada e derivados de heparina (incluindo heparinas de baixo peso molecular (HBPM)), oligossacarídeos inibidores do fator Xa (por exemplo, fondaparinux), inibidores diretos da trombina (por exemplo, desirudina), agentes trombolíticos, antagonistas do receptor GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextrana, sulfimpirazona, antagonistas da vitamina K e outros anticoagulantes orais. Note que a heparina não fracionada pode ser administrada em doses necessárias para manter a permeabilidade de um cateter central venoso ou arterial. **Outras terapias concomitantes:** Não foram observadas interações clinicamente significativas na farmacocinética ou farmacodinâmica quando a apixabana foi

coadministrada com atenolol ou famotidina. A coadministração de 10 mg de apixabana com atenolol 100 mg não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética de apixabana. Após a administração dos dois fármacos em conjunto, as médias de AUC e C_{máx} de apixabana foram 15% e 18% menores do que quando administrados sozinhos. A administração de 10 mg de apixabana com 40 mg de famotidina não teve efeito sobre AUC e C_{máx} de apixabana. **Parâmetros laboratoriais:** Testes de coagulação (por exemplo, TP, RNI e TTPA) são afetados conforme o esperado pelo mecanismo de ação da apixabana. As mudanças observadas nesses testes de coagulação na dose terapêutica esperada são pequenas e sujeitas a um elevado grau de variabilidade. **Pacientes pediátricos** Os estudos de interação foram realizados somente em adultos. **Efeito da apixabana sobre outros fármacos;** Estudos in vitro com apixabana não demonstraram efeitos inibitórios sobre a atividade do CYP1A2, CYP2 sobre a atividade da CYP2C19 (IC₅₀ > 20 µM) nas concentrações que são significativamente maiores do que os picos das concentrações plasmáticas observados nos pacientes. A apixabana não induziu CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 em concentrações de até 20 µM. Portanto, a apixabana não deve alterar o clearance metabólico de fármacos coadministrados que são metabolizados por estas enzimas. A apixabana não é um inibidor significativo de gpP. Em estudos realizados em indivíduos saudáveis, como descrito abaixo, a apixabana não alterou significativamente a farmacocinética da digoxina, naproxeno ou atenolol. - digoxina: a coadministração de apixabana (20 mg uma vez por dia) com digoxina (0,25 mg uma vez por dia), um substrato de gpP, não afetou a AUC ou a C_{máx} da digoxina. Portanto, a apixabana não inibe o transporte de substratos de gpP. - naproxeno: a coadministração de dose única de apixabana (10 mg) com naproxeno (500 mg), um AINE comumente usado, não tem qualquer efeito sobre a AUC e C_{máx} do naproxeno. - atenolol: a coadministração de uma dose única de apixabana (10 mg) com a tenolol (100 mg), um beta - bloqueador comum, não alterou a farmacocinética do atenolol. **POSOLOGIA:** Esse medicamento deve ser utilizado por via oral, engolido com água, com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS: Comum (≥ 1/100 a < 1/10) **Pacientes no pós-cirúrgico ortopédico:** Distúrbios do sangue e sistema linfático: Anemia (incluindo anemia pósoperatória e hemorrágica e os respectivos parâmetros laboratoriais). Distúrbios vasculares: Hemorragia (incluindo hematoma e hemorragia vaginal e uretral). Distúrbios gastrointestinais: Náuseas. Lesões, intoxicações e complicações relacionadas ao procedimento: Equimose. **Emergentes do tratamento em pacientes com fibrilação atrial não valvular:** Distúrbios oculares: Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival). Distúrbios vasculares: Outras hemorragias, hematoma. Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos: Epistaxe. Distúrbios gastrointestinais: Hemorragia gastrointestinal (incluindo hematemesa e melena), hemorragia retal, sangramento gengival. Distúrbios renais e urinário: Hematúria. Lesões, intoxicações e complicações relacionadas ao procedimento: Contusão. **Emergentes do tratamento de tromboembolismo venoso: Hemorragia pericárdica:** Distúrbios vasculares: Hematoma. Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos: Epistaxe. Distúrbios gastrointestinais: Sangramento gengival. Distúrbios renais e urinário: Hematúria. Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: Menorragia. Lesões, intoxicações e complicações relacionadas ao procedimento: Contusão. **Vide demais reações adversas na bula completa do produto.**

MS-1.0235.1401, Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina CRF-SP nº 22.234/ EMS S/A - CNPJ: 57.507.378/0003-65/ Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08 Bairro Chácara Assay Hortolândia/SP - CEP: 13186-90/ INDÚSTRIA BRASILEIRA

mb- 083856-EMS-v0

SAC: 0800-019 19 14

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Documentação científica e informações adicionais estão disponíveis no Serviço de Atendimento ao Consumidor e no serviço de atendimento aos profissionais prescritores e dispensadores de medicamentos.