

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xarelto 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 10 mg.

Excipienți:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 27,9 mg, vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate de culoare roșu-deschis, rotunde, imprimate transversal cu BAYER pe una din fețe și cu „10” și un triunghi pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului (proteză totală a șoldului sau genunchiului).

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 10 mg rivaroxaban administrată pe cale orală, o dată pe zi. Doza inițială trebuie administrată la 6 – 10 ore după intervenția chirurgicală, cu condiția ca hemostaza să fie restabilită.

Durata tratamentului depinde de riscul tromboembolic venos al fiecărui pacient; acest risc este determinat de tipul intervenției ortopedice.

- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la nivelul șoldului, se recomandă ca durata tratamentului să fie de 5 săptămâni.
- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la nivelul genunchiului, se recomandă ca durata tratamentului să fie de 2 săptămâni.

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat Xarelto și apoi să continue în ziua următoare, administrarea comprimatului o dată pe zi, conform orarului obișnuit.

Xarelto poate fi administrat cu sau fără alimente.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min) sau cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) (vezi pct. 5.2). Datele clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentrații plasmatice crescute semnificativ la acest grup de pacienți; prin urmare, Xarelto trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică:

Xarelto este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.3 și 5.2). Xarelto poate fi utilizat cu precauție la pacienții

cirotici cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child Pugh B) dacă aceasta nu este asociată cu coagulopatie (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu alte afecțiuni hepatice.

Pacienți cu vârsta peste 65 ani

Nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Greutate corporală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Diferențe legate de sex

Nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Copii și adolescenți

Xarelto nu este recomandat pentru utilizare la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.2).

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc hemoragic

Așa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienți cu risc crescut de sângerare. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor de complicații hemoragice, care pot apărea după inițierea tratamentului. Această monitorizare se poate efectua prin examinarea fizică periodică a pacienților, observarea atentă a drenajului plăgii chirurgicale și prin măsurători periodice ale valorilor hemoglobinei.

Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a presiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ, ducând la creșterea riscului de sângerare. Nu se recomandă utilizarea Xarelto la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min. Xarelto trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Xarelto trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) care primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

La pacienții cirofici cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child Pugh B), concentrațiile plasmatice de rivaroxaban pot fi crescute semnificativ, ceea ce poate duce la creșterea riscului de sângerare. Xarelto este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic. Xarelto poate fi utilizat cu precauție la pacienții cirofici cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child Pugh B) dacă aceasta nu se asociază cu coagulopatie (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu se recomandă utilizarea Xarelto la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât și ai glicoproteinei P (gp-P) și în consecință pot crește concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban până la valori semnificative din punct de vedere clinic, care pot duce la creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.5).

Este de așteptat ca efectul fluconazolului să fie mai redus în cazul administrării rivaroxaban și poate fi administrat concomitent, cu precauție.

Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic, inhibitori ai agregării plachetare sau alte medicamente antitrombotice (vezi pct. 4.5).

Alți factori de risc hemoragic

Similar altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:

- sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- boală ulceroasă gastro-intestinală activă
- antecedente recente de ulcer gastro-intestinal
- retinopatie vasculară
- hemoragie intracraniană sau intracerebrală recentă
- anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale
- intervenții chirurgicale recente la nivel cerebral, spinal sau oftalmologice.

Intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold

În studiile clinice, eficacitatea și siguranța administrării rivaroxaban nu au fost studiate la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pentru fracturi de șold. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea de rivaroxaban la acești pacienți.

Puncție sau anestezie spinală sau epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezie spinală sau epidurală) sau puncției spinale sau epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă un risc crescut de apariție a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie prelungită sau permanentă. Riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut și prin utilizarea postoperatorie a cateterelor epidurale a demeure sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. De asemenea, riscul poate fi crescut în cazul puncțiilor epidurale sau spinale, traumatice sau repetate. Pacienții trebuie monitorizați frecvent în vederea identificării semnelor și simptomelor de tulburări neurologice (de exemplu senzație de amorțeală sau slăbiciune la nivelul membrului inferior, disfuncții la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburările neurologice sunt semnificative, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare beneficiul potențial în raport cu riscul, la pacienții care primesc tratament anticoagulant sau la pacienții care vor primi tratament anticoagulant în vederea profilaxiei trombotice.

Cateterul epidural nu trebuie îndepărtat mai devreme de 18 ore după ultima administrare a rivaroxaban.

Următoarea doză de rivaroxaban nu trebuie administrată mai devreme de 6 ore de la îndepărtarea cateterului. Dacă se produce puncția traumatică, administrarea rivaroxaban trebuie amânată timp de 24 ore.

Interacțiunea cu inductori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă de rivaroxaban și inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu: rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul sau sunătoarea) poate determina concentrații plasmatice scăzute de rivaroxaban. Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de inductori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5.).

Informații cu privire la excipienți

Xarelto conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori ai CYP3A4 și ai glicoproteinei-P (gp-P):

Administrarea concomitentă de rivaroxaban și ketoconazol (400 mg o dată pe zi) sau ritonavir (600 mg de două ori pe zi) a determinat o creștere de 2,6 ori /2,5 ori a valorilor medii ale ASC la starea de echilibru pentru rivaroxaban și o creștere de 1,7 ori /1,6 ori a C_{max} medie a rivaroxaban, cu o creștere semnificativă a efectelor farmacodinamice care pot duce la creșterea riscului de sângerare. În consecință, utilizarea Xarelto nu este recomandată la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol sau inhibitori ai proteazei HIV. Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât și ai gp-P (vezi pct. 4.4). Este de așteptat ca efectul fluconazolului să fie mai redus în cazul administrării rivaroxaban și poate fi administrat concomitent, cu precauție.

Este de așteptat ca substanțele active care inhibă puternic numai una din căile de eliminare a rivaroxaban, fie CYP3A4, fie gp-P, să crească mai puțin concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban. De exemplu, claritromicina (500 mg de două ori pe zi) considerată un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor moderat al gp-P, a determinat o creștere de 1,5 ori a valorilor medii ale ASC și o creștere de 1,4 ori a C_{max} pentru rivaroxaban. Această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Eritromicina (500 mg de trei ori pe zi), care este un inhibitor moderat al CYP3A4 și gp-P, a determinat o creștere de 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru rivaroxaban. Această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Anticoagulante

După administrarea concomitentă de enoxaparină (40 mg în doză unică) și rivaroxaban (10 mg în doză unică) s-a observat un efect suplimentar asupra activității factorului Xa, fără nici un efect suplimentar asupra testelor de coagulare (timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT)).

Enoxaparina nu a influențat farmacocinetica rivaroxaban.

Datorită riscului crescut de sângerare, se recomandă prudență deosebită în caz de tratament concomitent cu alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.4).

AINS/inhibitori ai agregării plachetare

Nu s-a observat o prelungire a timpului de sângerare, semnificativă din punct de vedere clinic, după administrarea concomitentă de rivaroxaban și 500 mg naproxen. Cu toate acestea, răspunsul farmacodinamic poate fi mai intens la anumite persoane.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic, când rivaroxaban a fost administrat concomitent cu 500 mg acid acetilsalicilic.

Clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg urmată de o doză de menținere de 75 mg) nu a prezentat interacțiuni farmacocinetice, dar s-a observat o creștere semnificativă a timpului de sângerare la un subgrup de pacienți; această creștere nu a fost corelată cu agregarea plachetară sau cu niveluri de selectină-P sau de receptori GPIIb/IIIa.

Se recomandă prudență în cazul în care pacienții sunt tratați concomitent, cu AINS (inclusiv acid acetilsalicilic) și inhibitori ai agregării trombocitelor, deoarece aceste medicamente cresc de obicei riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

Inductori ai CYP3A4:

Administrarea concomitentă de rivaroxaban și rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4, a determinat scăderea cu aproximativ 50 % a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban, cu scăderea paralelă a efectelor farmacodinamice ale acestuia. De asemenea, utilizarea concomitentă de rivaroxaban și alți inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină sau sunătoare) poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale rivaroxaban. Se recomandă precauție când se administrează concomitent inductorii puternici ai CYP3A4.

Alte tratamente concomitente

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic, când rivaroxaban s-a administrat concomitent cu midazolam (substrat al CYP3A4), digoxină (substrat al gp-P) sau atorvastatină (substrat al CYP3A4 și gp-P). Rivaroxaban nu inhibă și nu induce nici o izoformă majoră CYP de tipul CYP3A4.

Nu s-au observat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic cu alimentele (vezi pct. 4.2).

Parametrii de laborator

Parametrii de coagulare (de exemplu TP, aPTT, Hep Test (testul heparinei)) sunt modificați conform previziunilor de către modul de acțiune a rivaroxaban (vezi pct. 5.1).

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina:

Nu există date adecvate privind utilizarea rivaroxaban la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Datorită potențialei toxicități asupra funcției de reproducere, riscului intrinsec de sângerare și dovezilor cu privire la faptul că rivaroxaban traversează bariera fetoplacentară, Xarelto este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să evite apariția sarcinii în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea rivaroxaban la femeile care alăptează. Datele la animale indică faptul că rivaroxaban se secretă în lapte. Prin urmare, Xarelto este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Trebuie luată o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie întreruperea sau renunțarea la tratament.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În condiții postoperatorii s-au raportat sincopă și amețală și acestea pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje; aceste reacții adverse au fost raportate mai puțin frecvent (vezi pct 4.8).

Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Siguranța utilizării rivaroxaban 10 mg a fost evaluată în trei studii de fază III care au inclus 4571 pacienți cărora li s-a administrat rivaroxaban după intervenții ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare (artroplastie totală de șold sau artroplastie totală de genunchi), timp de maxim 39 zile.

În total, aproximativ 14% dintre pacienții tratați au prezentat reacții alergice. Sângerările sau anemia au apărut la aproximativ 3,3% și respectiv 1% din pacienți. Alte reacții adverse frecvente au fost greață, creșterea valorilor GGT și creșterea valorilor transaminazelor. Reacțiile adverse trebuie interpretate în cadrul structurii chirurgicale respective.

Datorită modului de acțiune farmacologică, utilizarea Xarelto poate fi asociată cu un risc crescut de hemoragii oculte sau evidente la nivelul oricărui țesut sau organ, care pot determina anemii posthemoragice. Semnele, simptomele și severitatea acestora (inclusiv posibilitatea evoluției letale) pot fi diferite, în funcție de localizarea și gradul extinderii hemoragiei. Riscul hemoragiilor poate fi crescut la anumite grupe de pacienți, de exemplu acei pacienți cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau tratament concomitent cu medicamente care afectează hemostaza (vezi Risc hemoragic la pct. 4.4).

Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de fatigabilitate, astenie, paloare, amețală, cefalee sau edeme de cauză inexplicabilă. Prin urmare, posibilitatea apariției hemoragiei trebuie luată în considerare când se evaluează starea oricărui pacient sub tratament anticoagulant.

În tabelul 1 de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse din trei studii de fază III; aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel:

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Foarte rare: $< 1/10000$

Necunoscute: nu pot fi estimate pe baza datelor disponibile.

Tabelul 1: Reacții adverse rezultate în urma tratamentului

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Necunoscute *
Investigații diagnostice			
Creșterea valorilor GGT, transaminazelor (incluzând creșterea ALAT, creșterea ASAT)	Creșterea valorilor lipazei, amilazei, bilirubinei serice, LDH-ului, fosfatazei alcaline	Creșterea valorilor bilirubinei conjugate (cu sau fără creșterea concomitentă a ALAT)	
Tulburări cardiace			
	Tahicardie		
Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie (rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitemie (inclusiv creșterea numărului de trombocite)		
Tulburări ale sistemului nervos			
	Sincopă (incluzând pierderea conștienței), amețeli, cefalee		
Tulburări gastro-intestinale			
Greață	Constipație, diaree, durere abdominală și gastro-intestinală (incluzând durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort gastric), dispepsie (incluzând disconfort epigastric), xerostomie, vărsături		
Tulburări renale și ale căilor urinare			
	Insuficiență renală (incluzând creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice)		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
	Prurit (incluzând cazuri rare de prurit generalizat), erupții cutanate, urticarie (incluzând cazuri rare de urticarie generalizată), contuzie		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
	Durere la nivelul extremităților		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			
	Secreții la nivelul plăgii		

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Necunoscute *
Tulburări vasculare			
Hemoragie postoperatorie (incluzând anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii)	Hemoragie (incluzând hematom și cazuri rare de hemoragie musculară), hemoragie la nivelul tractului gastro-intestinal (incluzând gingivoragie, rectoragie, hematemeză), hematurie (incluzând prezența de sânge în urină), hemoragii ale tractului genital (incluzând menoragie), hipotensiune arterială (incluzând scăderea presiunii arteriale, hipotensiune arterială legată de procedură), epistaxis		Sângerarea la nivelul unui organ vital (de ex. creier), hemoragii ale glandei suprarenale, hemoragii conjunctivale, hemoptizie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
	Edem localizat, edem periferic, senzație generală de rău (incluzând fatigabilitate, astenie), febră		
Tulburări ale sistemului imunitar			
		Dermatită alergică	Hipersensibilitate
Tulburări hepatobiliare			
		Funcții hepatice anormale	Icter

*Reacții adverse care au fost raportate din alte studii clinice decât studii de fază III, la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare.

4.9 Supradozaj

Supradozajul după administrarea rivaroxaban poate determina complicații hemoragice datorită proprietăților farmacodinamice ale acestui medicament.

Nu este disponibil un antidot specific care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban.

În cazul supradozajului cu rivaroxaban poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

În cazul în care apare sângerare, controlul hemoragiei poate include următorii pași:

- amânarea administrării dozei următoare de rivaroxaban sau întreruperea tratamentului, dacă este necesar. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rivaroxaban are valori medii cuprinse între 7 și 11 ore (vezi pct. 5.2).
- trebuie luat în considerare tratamentul simptomatic corespunzător, de exemplu compresie mecanică, intervenții chirurgicale, substituție de lichide sau tratament de susținere hemodinamică, transfuzie de sânge sau derivate de sânge.

Dacă sângerarea cu risc vital nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea factorului recombinant VIIa. Cu toate acestea, în prezent nu există nici o experiență privind utilizarea factorului recombinant VIIa la pacienții cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandarea este bazată pe date non-clinice limitate. Trebuie luată în considerare repetarea administrării de factor recombinant VIIa, iar ajustarea dozei trebuie efectuată în funcție de ameliorarea sângerării.

Nu este de așteptat ca sulfatul de protamină și vitamina K să influențeze activitatea anticoagulantă a rivaroxaban. Nu există nici justificare științifică cu privire la beneficii și nici experiență cu privire la utilizarea hemostaticelor sistemice (cum sunt desmopresină, aprotinină, acid tranexamic, acid aminocaproic) la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Datorită legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca rivaroxaban să fie dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente antitrombotice, codul ATC: B01AX06

Mecanism de acțiune

Rivaroxaban este un inhibitor direct, cu selectivitate crescută, al factorului Xa, cu biodisponibilitate după administrare orală.

Inhibarea factorului Xa întrerupe calea intrinsecă și extrinsecă a cascadei coagulării sângelui, inhibând atât formarea trombinei cât și dezvoltarea trombilor. Rivaroxaban nu inhibă trombina (factorul II activat) și nu s-au demonstrat efectele acestuia asupra trombocitelor.

Efecte farmacodinamice

La om s-a observat inhibarea dependentă de doză a activității factorului Xa.

Rivaroxaban influențează timpul de protrombină (TP) într-un mod dependent de doză, în strânsă corelație cu concentrațiile plasmatiche (valoarea r este egală cu 0,98) dacă Neoplastin este utilizat pentru testare. Alți reactivi ar putea furniza rezultate diferite. Citirea timpului de protrombină trebuie efectuată în secunde, deoarece INR (raportul internațional normalizat) este calibrat și validat numai pentru cumarinice și nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant. La pacienții supuși unor intervenții ortopedice majore, cele 5/95 centile pentru TP (Neoplastin) la 2 – 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 13 – 25 s (valorile bazale înaintea intervenției chirurgicale 12 – 15 s).

Timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) și testul heparinei (HepTest) sunt de asemenea prelungite în funcție de doză; cu toate acestea, ele nu sunt recomandate pentru evaluarea efectului farmacodinamic al rivaroxaban. Activitatea anti-factor Xa este de asemenea influențată de către rivaroxaban; cu toate acestea nu există un standard disponibil pentru calibrare.

Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică.

Eficacitatea clinică și siguranța clinică

Programul clinic al rivaroxaban a avut ca scop demonstrarea eficacității rivaroxaban în prevenirea TEV, și anume tromboză venoasă profundă (TVP) proximală și distală și embolie pulmonară (EP), la pacienții supuși unor intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrilor inferioare. Peste 9500 pacienți (7050 pacienți cu intervenție chirurgicală pentru artroplastie totală de șold și 2531 pacienți cu intervenție chirurgicală pentru artroplastie totală de genunchi) au fost evaluați în studiile clinice controlate, randomizate, dublu-orb, de fază III, din programul RECORD.

Tratamentul cu rivaroxaban în doză de 10 mg o dată pe zi, administrat nu mai devreme de 6 ore de la intervenția chirurgicală, a fost comparat cu tratamentul cu enoxaparină în doză de 40 mg o dată pe zi, administrată după 12 ore de la intervenția chirurgicală.

În toate cele trei studii de fază III (vezi tabelul 2), rivaroxaban a redus în mod semnificativ incidența TEV totale (orice TVP simptomatice sau depistate la flebografie, EP fără evoluție letală și decese) și TEV majore (TVP proximală, EP fără evoluție letală și cazurile de deces asociate cu TEV), reprezentând criterii finale pre-definite de eficacitate primară și secundară majoră. În plus, în toate cele trei studii, incidența TEV simptomatice (TVP simptomatică, cazurile de EP fără evoluție letală și cazurile de deces asociate cu TEV) a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat enoxaparină.

Criteriul final principal privind siguranța, hemoragia majoră, a prezentat incidențe comparabile la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban 10 mg comparativ cu enoxaparină 40 mg.

Tablul 2: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiile clinice de fază III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Populația din studiu	4541 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de șold			2509 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de șold			2531 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de genunchi		
Dozajul și durata tratamentului după intervenție	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi 35 ± 4 zile	Enoxaparină 40 mg o dată pe zi 35 ± 4 zile	p	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi 35 ± 4 zile	Enoxaparină 40 mg o dată pe zi 12 ± 2 zile	p	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi 12 ± 2 zile	Enoxaparină 40 mg o dată pe zi 12 ± 2 zile	p
TEV totală	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
TEV majoră	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
TEV simptomatică	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Sângerări majore	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Analiza rezultatelor globale ale studiilor clinice de fază III a coroborat datele obținute în studiile individuale privind reducerea TEV totale, TEV majore și TEV simptomatice cu rivaroxaban în doză de 10 mg o dată pe zi comparativ cu enoxaparină 40 mg o dată pe zi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a rivaroxaban este crescută (80 % - 100 %) pentru doza de 10 mg. Rivaroxaban se absoarbe rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) se ating după 2 - 4 ore de la administrarea comprimatului. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau C_{max} ale rivaroxaban, la doza de 10 mg. Doza de 10 mg rivaroxaban poate fi administrată cu sau fără alimente. Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ lineară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută și rată de absorbție scăzută, pe măsură ce doza este crescută. Acest fenomen este mai accentuat în condiții de repaus alimentar decât după consumul de alimente. Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variație, CV %) se situează în intervalul 30 % - 40 %, cu excepția zilei în care se desfășoară intervenția chirurgicală și a zilei următoare, când variabilitatea expunerii este crescută (70 %).

Distribuție

La om, legarea de proteinele plasmatice are valori crescute de aproximativ 92 % - 95 %, legarea fiind în principal de albumina serică. Volumul de distribuție este moderat, volumul stării de echilibru V_{se} fiind de aproximativ 50 litri.

Metabolizare și eliminare

Din doza administrată de rivaroxaban, aproximativ 2/3 este supusă degradării metabolice, din care jumătate este eliminată ulterior pe cale renală și cealaltă jumătate prin materii fecale. Treimea finală din doza administrată este supusă excreției renale directe sub formă de substanță activă nemodificată în urină, în principal pe calea secreției renale active. Rivaroxaban este metabolizat prin intervenția CYP3A4, CYP2J2 și a mecanismelor independente de sistemul enzimatic CYP. Degradarea oxidativă a părții morfolinice și hidroliza legăturilor amidice reprezintă locurile majore de metabolizare. Pe baza investigațiilor in vitro, rivaroxaban este un substrat al proteinelor transportoare gp-P (glicoproteina-P) și PRCM (proteina de rezistență față de cancerul mamar).

Rivaroxaban sub formă nemodificată este principalul compus care se regăsește în plasma umană, fără metaboliți majori sau activi prezenți în circulație. Având un clearance sistemic de aproximativ 10 l/h, rivaroxaban poate fi clasificat ca un medicament cu clearance scăzut. După administrarea intravenoasă a unei doze de 1 mg, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 4,5 ore. După administrarea orală a unei doze de 10 mg, eliminarea este limitată de viteza de absorbție, cu media timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 7 - 11 ore.

Grupuri speciale de pacienți

Sex/pacienți vârstnici (peste 65 ani)

Pacienții vârstnici au prezentat concentrații plasmatice superioare celor observate la pacienții mai tineri, cu valori medii ale ASC de aproximativ 1,5 ori mai mari, în principal datorită scăderii clearance-ului total (aparente) și renal. Nu este necesară ajustarea dozei.

Nu au existat diferențe farmacocinetice și farmacodinamice relevante din punct de vedere clinic între pacienții de sex feminin și cei de sex masculin.

Greutate corporală diferită

Valorile extreme ale greutății corporale (< 50 kg sau > 120 kg) au avut doar o influență minoră asupra concentrațiilor plasmatice ale rivaroxaban (mai puțin de 25 %). Nu este necesară ajustarea dozei.

Diferențe interetnice

Nu s-au observat diferențe interetnice relevante din punct de vedere clinic la populațiile caucaziene, afro-americe, hispanice, japoneze sau chineze cu privire la farmacocinetica și farmacodinamia rivaroxaban.

Insuficiență hepatică

Pacienții cirofici cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child Pugh A) au prezentat doar modificări minore ale farmacocineticii rivaroxaban (o creștere medie de 1,2 ori a ASC pentru rivaroxaban), aproximativ comparabilă cu grupul de control corespunzător, format din voluntari sănătoși. La pacienții cirofici cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child Pugh B), ASC medie pentru rivaroxaban a crescut semnificativ, de 2,3 ori, comparativ cu voluntarii sănătoși. ASC pentru fracțiunea nelegată a crescut de 2,6 ori. De asemenea, acești pacienți au avut o eliminare renală scăzută a rivaroxaban, similară pacienților cu insuficiență renală moderată.

Nu există date la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Inhibarea activității factorului Xa a crescut cu un factor de 2,6 la pacienții cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu voluntarii sănătoși; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 2,1. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată au fost mai sensibili la rivaroxaban, rezultând un raport FC/FD (farmacocinetică/farmacodinamie) mai pronunțat între concentrație și TP.

Xarelto este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic. Xarelto poate fi utilizat cu precauție la pacienții cirofici cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child Pugh B) dacă aceasta nu este asociată cu coagulopatie (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență renală

S-a observat o creștere a expunerii la rivaroxaban, în corelație cu scăderea funcției renale evaluată prin măsurarea clearance-ului creatininei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei < 15 ml/min), concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban (ASC) au crescut de 1,4, 1,5 și respectiv 1,6 ori.

Creșterile corespunzătoare ale efectelor farmacodinamice au fost mai pronunțate. La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, inhibarea globală a activității factorului Xa a crescut cu un factor de 1,5, 1,9 și respectiv 2,0 ori comparativ cu voluntarii sănătoși; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 1,3, 2,2 și respectiv 2,4 ori. Nu există date la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min.

Datorită legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca rivaroxaban să fie dializabil.

Utilizarea nu este recomandată la pacienții cu clearance al creatininei <15 ml/min. Xarelto trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu clearance al creatininei 15 – 29 ml/min (vezi pct. 4.4).

Raport farmacocinetică/farmacodinamie

Raportul farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) între concentrația plasmatică a rivaroxaban și câteva criterii finale farmacodinamice (FD) (inhibarea factorului Xa, TP, aPTT, Heptest (testul heparinei) a fost evaluat după administrarea unei game largi de doze (5 – 30 mg de două ori pe zi). Rivaroxaban în doză de 10 mg o dată pe zi determină C_{max} la starea de echilibru de aproximativ 125 $\mu\text{g/l}$. Relația dintre concentrația de rivaroxaban și activitatea factorului Xa a fost descrisă cel mai bine prin modelul E_{max} . Pentru TP, modelul linear a furnizat în general o mai bună descriere a datelor. În funcție de reactivii diferiți utilizați pentru determinarea TP, panta a prezentat diferențe considerabile. Când s-a utilizat Neoplastin, TP inițial a fost de aproximativ 13 secunde și panta a fost de aproximativ 3 – 4 secunde/(100 $\mu\text{g/l}$). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II au corespuns datelelor stabilite la subiecții sănătoși. La pacienți, valorile inițiale ale

factorului Xa și TP au fost influențate de intervenția chirurgicală, rezultând o diferență în panta concentrație – TP, între ziua succesivă intervenției chirurgicale și starea de echilibru.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze unice, fototoxicitatea și genotoxicitatea. Efectele observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate s-au datorat în principal exagerării activității farmacodinamice a rivaroxaban. La șobolan, concentrațiile plasmatice crescute ale IgG și IgA s-au observat la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic.

Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere, legată de modul de acțiune farmacologică a rivaroxaban (de exemplu complicații hemoragice). La concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic s-au observat: toxicitate embri-ofetală (avort post-implantare, retardul/continuarea osificării, pete hepatice multiple, colorate) și o incidență crescută a malformațiilor obișnuite și modificări la nivelul placentei. În studiile pre-și postnatale la șobolani, vitalitatea scăzută a puilor a fost observată la doze toxice pentru mame.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Laurilsulfat de sodiu

Stearat de magneziu

Filmul:

Macrogol 3350

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioadă de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PP/folie de aluminiu sau blistere din PVC/PVDC/folie de aluminiu conținând 5, 10, 30 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

ZZ/LL/AAAA

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Germania

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

• **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

Deținătorul APP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, așa cum este descris în versiunea 9.2 prezentată în Modulul 1.8.1. al Cererii de autorizare de punere pe piață, există și este funcțional înainte de și pe perioada punerii pe piață a medicamentului.

Planul de management al riscului

Deținătorul APP se angajează să realizeze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare descrise în Planul de farmacovigilență, așa cum a fost stabilit în versiunea 1.4 a Planului de management al riscului, (PMR) prezentat în Modulul 1.8.2. al Cererii de autorizare de punere pe piață, precum și orice actualizări ulterioare ale PMR, stabilite de către CHMP.

Conform recomandărilor CHMP privind sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, un PMR actualizat trebuie depus în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, trebuie furnizat un PMR actualizat :

- când sunt primite noi informații care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activității de reducere la minimum a riscului
- în decurs de 60 de zile de la atingerea unui reper important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- la cererea EMEA..

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xarelto 10 mg comprimate filmate
Rivaroxaban

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 comprimate filmate
10 comprimate filmate
30 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/000/000

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Xarelto 10 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xarelto 10 mg comprimate
Rivaroxaban

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

PROSPECT INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Xarelto 10 mg comprimate filmate Rivaroxaban

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Xarelto și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Xarelto
3. Cum să luați Xarelto
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xarelto
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE XARELTO ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Xarelto este utilizat pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge în venele dumneavoastră, după o operație de înlocuire a șoldului sau genunchiului. Medicul dumneavoastră v-a prescris acest medicament deoarece aveți risc crescut de formare a cheagurilor de sânge, după ce ați fost supus unei operații.

Xarelto aparține unui grup de medicamente numite *medicamente antitrombotice*. Aceasta acționează prin blocarea unui factor de coagulare (factorul Xa), reducând astfel tendința sângelui de a forma cheaguri.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI XARELTO

Nu luați Xarelto

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la rivaroxaban sau la oricare dintre celelalte componente ale Xarelto. Componentele sunt prezentate la sfârșitul acestui prospect.
- **dacă prezentați sângerări în exces**
- **dacă aveți o boală de ficat** care poate duce la risc crescut de sângerare
- **dacă sunteți gravidă sau alăptați**

Dacă sunteți în oricare dintre aceste situații, **nu luați Xarelto și spuneți medicului dumneavoastră** .

Aveți grijă deosebită când utilizați Xarelto

- dacă aveți o **boală de rinichi moderată sau severă**
- dacă aveți o **boală de ficat moderată**
- dacă aveți **risc crescut de sângerare**, de exemplu:
 - **tulburări de sângerare**
 - **presiune arterială foarte crescută**, necontrolată prin tratament medical
 - **ulcer activ sau ulcer recent** la nivelul stomacului sau intestinului
 - **o problemă cu vasele sanguine situate în partea posterioară a ochilor dumneavoastră** (retinopatie)
 - **sângerare recentă la nivelul creierului** (sângerare intracraniană sau intracerebrală)
 - **probleme cu vasele de sânge de la nivelul creierului sau coloanei vertebrale**
 - **o operație recentă la nivelul creierului, coloanei vertebrale sau ochiului**

Dacă sunteți în oricare dintre aceste situații, **spuneți medicului dumneavoastră** înainte să luați Xarelto . Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Xarelto și dacă trebuie să rămâneți sub supraveghere strictă.

- Xarelto nu este recomandat după o **operație de fractură de șold**.
- **copii și adolescenți**: Xarelto **nu este recomandat la pacienții cu vârsta sub 18 ani**. Informațiile privind utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți sunt insuficiente.

Dacă operația dumneavoastră implică aplicarea unui cateter sau injectarea la nivelul coloanei vertebrale (de exemplu pentru anestezie epidurală sau spinală sau pentru calmarea durerii):

- este foarte important să luați Xarelto înainte și după injecție sau după îndepărtarea cateterului, exact în momentul în care vi s-a spus de către medicul dumneavoastră.
- spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți senzație de amorțeală sau slăbiciune la nivelul picioarelor sau dacă aveți probleme cu intestinul sau cu vezica urinară după terminarea anesteziei, deoarece este necesar tratamentul urgent.

Folosirea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Dacă luați:

- unele **medicamente pentru infecții fungice** (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posiconazol, fluconazol), cu excepția cazului în care acestea se aplică numai pe piele
- unele **medicamente antivirale pentru HIV /SIDA** (de exemplu ritonavir)
- alte medicamente pentru **reducerea coagulării sângelui** (de exemplu enoxaparină sau clopidogrel)
- **medicamente antiinflamatoare și calmante ale durerii** (de exemplu naproxen sau acid acetilsalicilic)

Spuneți medicului dumneavoastră înainte să luați Xarelto, deoarece efectul acestui medicament poate fi crescut. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Xarelto și dacă trebuie să rămâneți sub supraveghere strictă.

Dacă folosiți:

- unele **medicamente pentru tratamentul epilepsiei** (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital),
- medicamente din plante medicinale conținând **sunătoare**, pentru tratamentul depresiei,
- **rifampicină**, un antibiotic.

Spuneți medicului dumneavoastră înainte să folosiți Xarelto, deoarece efectul acestuia poate fi redus. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze Xarelto și dacă trebuie să fiți ținut sub supraveghere strictă.

Folosirea Xarelto cu alimente și băuturi

Xarelto poate fi utilizat cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, nu luați Xarelto. Dacă există posibilitatea să rămâneți gravidă, utilizați o metodă de contracepție eficace în timp ce luați Xarelto. Dacă rămâneți gravidă în timpul utilizării Xarelto, spuneți imediat medicului dumneavoastră, care va decide care este modalitatea corectă de tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au efectuat studii privind efectele Xarelto asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, Xarelto poate determina reacții adverse cum sunt amețeală sau leșin. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă aveți aceste simptome. Aceste reacții adverse sunt mai puțin frecvente în cazul utilizării Xarelto (vezi pct. 4 “Reacții adverse posibile”).

Informații importante privind unele componente ale Xarelto

Xarelto conține lactoză. Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la anumite zaharuri, contactați-vă medicul înainte să luați Xarelto.

3. CUM SĂ LUAȚI XARELTO

Luați întotdeauna Xarelto exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât Xarelto trebuie să utilizați

Doza obișnuită este de un comprimat (10 mg) o dată pe zi.

Înghițiți comprimatul, de preferință cu apă.

Xarelto poate fi luat cu sau fără alimente.

Când trebuie să luați Xarelto

Luați primul comprimat la 6 - 10 ore după operație.

În continuare, luați câte un comprimat pe zi, până când medicul dumneavoastră vă spune să vă opriți.

Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi, pentru a vă aduce aminte mai ușor.

Dacă ați avut o operație majoră la nivelul șoldului, de obicei trebuie să luați comprimatele timp de 5 săptămâni.

Dacă ați avut o operație majoră la nivelul genunchiului, de obicei trebuie să luați comprimatele timp de 2 săptămâni.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Xarelto

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă ați luat prea multe comprimate de Xarelto.

Utilizarea mai multor comprimate de Xarelto crește riscul de sângerare.

Dacă uitați să luați Xarelto

Dacă ați omis o doză, luați comprimatul imediat ce vă amintiți. Luați următorul comprimat în ziua următoare și apoi continuați să luați un comprimat pe zi în mod obișnuit.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Xarelto

Nu încetați să luați Xarelto fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece Xarelto împiedică apariția unor tulburări grave.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Xarelto poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Similar altor medicamente (medicamente antitrombotice), Xarelto poate determina sângerări care pot pune viața în pericol. În unele cazuri aceste sângerări pot să nu fie evidente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- **sângerare prelungită sau abundentă**
- **slăbiciune foarte pronunțată, oboseală, paloare, amețală, durere de cap sau umflături inexplicabile.**

Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub supraveghere strictă sau să vă modifice tratamentul.

Frecvența reacțiilor adverse posibile prezentate mai jos este definită prin utilizarea următoarei convenții:

foarte frecvente (afectează mai mult de 1 din 10 persoane)

frecvente (afectează 1 până la 10 persoane din 100)

mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 persoane din 1000)

rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)

foarte rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000)

necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

Reacții adverse frecvente

- sângerare după operație
- scăderea numărului de celule roșii din sânge, care poate duce la paloarea pielii și poate determina slăbiciune sau senzația de lipsă de aer
- senzație de rău
- analizele de sânge pot arăta creșteri ale unor enzime hepatice

Reacții adverse mai puțin frecvente:

- sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, sângerare genitală, sângerare nazală (epistaxis)
- sângerări la nivelul țesuturilor sau a unei cavități a corpului (hematoame, echimoze (vânătăi))
- sânge în urină
- scurgeri de sânge sau lichid de la nivelul plăgii chirurgicale
- accelerarea bătăilor inimii
- presiune arterială scăzută
- stare generală de rău (slăbiciune, oboseală), durere de cap, amețeală, leșin
- durere de stomac, indigestie, constipație, diaree, stare de rău
- senzație de gură uscată
- umflături localizate, umflături (edeme) la nivelul membrelor
- febră
- durere la nivelul membrelor
- erupții pe piele, mâncărimi ale pielii, urticarie
- tulburări ale funcțiilor rinichiului
- analizele de sânge pot arăta creșteri ale bilirubinei, ale unor enzime pancreatice sau ale numărului de trombocite

Reacții adverse rare

- tulburări ale funcțiilor ficatului
- reacții alergice ale pielii

Reacții adverse cu frecvență necunoscută

- sângerări la nivelul unui organ vital (de exemplu creier)
- sângerări ale glandei suprarenale
- sângerarea la nivelul albului ochilor
- eliminare de sânge prin tuse
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- hipersensibilitate

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ XARELTO

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Xarelto după data de expirare înscrisă pe eticheta cutiei și pe fiecare blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Xarelto

- Substanța activă este rivaroxaban. Fiecare comprimat conține rivaroxaban 10 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, hipromeloză, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu.
Film: macrogol 3350, hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Xarelto și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt de culoare roșu-deschis, rotunde și imprimate transversal cu BAYER pe una din fețe și cu „10” și un triunghi pe cealaltă față. Ele sunt disponibile în cutii cu blistere conținând 5, 10, 30 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Bayer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 2 535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 02 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 2 71 73 06 61

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49 214 30 513 48

Eesti

UAB Bayer Eesti filiaal
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Química Farmacéutica Bayer S.L.
Tel: +34 93 495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33 3 20 20 80 80

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 70 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: + 357 22 74 77 47

Latvija

UAB Bayer Latvijas filiāle
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer, Bayer Schering Pharma
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.: +36 14 87 41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma
Tel: +31 297 28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43 1 711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386 1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy, Bayer Schering Pharma
Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 1635 563000

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.