

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse. NUMAI pentru medicamentele care fac obiectul unei monitorizări suplimentare.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xarelto 2,5 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 2,5 mg.

### Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 33,92 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate de culoare galben-deschis, rotunde, biconvexe (cu diametru de 6 mm, raza arcului de cerc de 9 mm) imprimate transversal cu BAYER pe una din fețe și cu „2,5” și un triunghi pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Xarelto, administrat concomitent cu acidul acetilsalicilic (AAS) în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină, este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza recomandată este de 2,5 mg de două ori pe zi.

Pacienții trebuie să ia, de asemenea, o doză zilnică de 75 - 100 mg AAS sau o doză zilnică de 75 - 100 mg AAS, pe lângă o doză zilnică de 75 mg clopidogrel sau o doză zilnică standard de ticlopidină.

Tratamentul trebuie evaluat regulat individual pentru fiecare pacient, cântărind riscul de apariție a evenimentelor ischemice față de riscurile de sângerare. Extinderea perioadei de tratament la peste 12 luni trebuie realizată individual, pentru fiecare pacient, deoarece experiența privind tratamentul până la 24 luni este limitată (vezi pct. 5.1).

Tratamentul cu Xarelto trebuie inițiat cât mai curând posibil după stabilizarea unui eveniment de SCA (incluzând procedurile de revascularizare); cel mai devreme după 24 ore de la internarea în spital și în momentul în care tratamentul anticoagulant parenteral ar trebui în mod normal să fie întrerupt.

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să continue cu doza obișnuită, conform recomandărilor, la următoarea oră programată. Nu trebuie luată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

#### *Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Xarelto*

La trecerea pacienților de la utilizarea AVK la utilizarea Xarelto, valorile Raportului Internațional Normalizat (INR) vor fi fals crescute după administrarea Xarelto. Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură a activității anticoagulante a Xarelto și, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

#### *Trecerea de la Xarelto la antagoniști ai vitaminei K (AVK)*

Există posibilitatea unei anticoagulari neadecvate în timpul trecerii de la Xarelto la AVK. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure o anticoagulare continuă adecvată. Trebuie reținut că Xarelto poate contribui la o valoare crescută a INR.

La pacienții la care se face trecerea de la Xarelto la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este  $\geq 2,0$ . În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR. În perioada în care pacienților li se administrează Xarelto concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea următoarei doze de Xarelto. La întreruperea administrării Xarelto, testarea valorii INR se poate efectua după cel puțin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 și 5.2).

#### *Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Xarelto*

La pacienții cărora li se administrează un anticoagulant pe cale parenterală, întrerupeți administrarea anticoagulantului parenteral și începeți administrarea Xarelto cu 0 până la 2 ore înaintea momentului în care următoarea administrare de medicament pe cale parenterală programată (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică) ar trebui efectuată sau la momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparină nefracționată administrată intravenos).

#### *Trecerea de la Xarelto la anticoagulante administrate parenteral*

Prima doză de anticoagulant administrat pe cale parenterală se efectuează la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Xarelto.

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

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).

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).

#### *Insuficiență hepatică*

Xarelto este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cirofici cu clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3 și 5.2).

#### *Pacienți vârstnici*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Greutate corporală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Diferențe legate de sex*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Xarelto la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date. Prin urmare, Xarelto nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### Mod de administrare

Administrare orală.

Xarelto poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5 și 5.2).

La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul Xarelto poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală.

Comprimatul Xarelto zdrobit poate fi administrat prin tuburi gastrice. Trebuie confirmată poziționarea gastrică a tubului înaintea administrării Xarelto. Comprimatul zdrobit trebuie administrat amestecat într-o cantitate mică de apă, prin tubul gastric, după care trebuie administrată apă în continuare (vezi pct. 5.2)

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau condiție considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerarea gastro-intestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalități vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

Tratament concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparina, etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2) sau când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial (vezi pct. 4.5).

Pentru tratamentul concomitent al SCA cu terapie antiplachetară la pacienții cu accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu (AIT) (vezi pct. 4.4).

Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 5.2).

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Eficiența și siguranța Xarelto a fost investigată în combinație cu agenții antiplachetari acid acetilsalicilic și clopidogrel/ticlopidină. Tratamentul în combinație cu alți agenți antiplachetari, de exemplu prasugrel sau ticagrelor, nu a fost studiat și nu este recomandat.

Se recomandă supravegherea din punct de vedere clinic, conform practicii referitoare la medicamentele anticoagulante, pe toată durata perioadei de tratament.

### Risc hemoragic

Similar utilizării altor anticoagulante, pacienții care utilizează Xarelto trebuie monitorizați cu atenție pentru semnele de sângerare. Se recomandă să fie utilizat cu precauție în condiții cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Xarelto trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă.

În studiile clinice au fost observate hemoragiile ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, hemoragie gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban decât în cazul tratamentului cu unul sau două medicamente antiplachetare. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei / hematocritului ar putea fi de valoare pentru a detecta hemoragiile oculte adecvat pentru a fi astfel urmărite.

Așa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienți cu risc crescut de sângerare. Prin urmare, administrarea Xarelto în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut cunoscut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor aterotrombotice. În plus, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8).

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

Cu toate că tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizare de rutină la expunere, în situații excepționale când cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de exemplu supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență, poate fi utilă măsurarea concentrației de rivaroxaban cu o determinare calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), ducând la creșterea riscului de sângerare. Se recomandă precauție la utilizarea Xarelto la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15-29 ml/min. Nu se recomandă utilizarea Xarelto la pacienții cu clearance al creatininei < 15 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).

#### 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 (de 2,6 ori în medie), care pot duce la creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic, inhibitori ai agregării plachetare sau alte medicamente antitrombotice. Pentru pacienții cu risc de boală ulceroasă gastro-intestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5).

După un sindrom coronarian acut, pacienților cărora li se administrează tratament cu Xarelto și AAS sau cu Xarelto și AAS plus clopidogrel/ticlopidină trebuie să li se administreze tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.

#### 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
- alte afecțiuni gastro-intestinale fără boală ulceroasă gastro-intestinală activă, care pot determina complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazii sau antecedente de hemoragie pulmonară.

Trebuie administrat cu prudență la pacienții cu SCA:

- cu vârsta de peste 75 ani, dacă se administrează concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină
- cu greutate corporală mică (< 60 kg) dacă se administrează concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină

#### Pacienți cu accident vascular cerebral sau AIT în antecedente

Xarelto 2,5 mg este contraindicat pentru tratamentul SCA la pacienții cu accident vascular cerebral sau AIT în antecedente (vezi pct. 4.3). Au fost studiați câțiva pacienți cu SCA și accident vascular cerebral sau AIT în antecedente dar datele limitate cu privire la eficacitate, provenite de la acești pacienți, indică faptul că acești pacienți nu prezintă beneficii în urma tratamentului.

#### Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice reprezintă un risc de apariție a unui hematoma epidural sau spinal, care poate determina paralizie pe termen lung sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale a demeure, sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi de asemenea crescut, prin puncția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de ex. senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potențialul beneficiu raportat la risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie. Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea de rivaroxaban 2,5 mg împreună cu AAS sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină.

Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut. Inhibitorii agregării plachetare trebuie întreruși conform informațiilor de prescriere ale producătorului.

#### Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea Xarelto 2,5 mg cu cel puțin 12 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă pacientul trebuie supus unei intervenții chirurgicale electivă și nu se dorește efectul antiplachetar, administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie întreruptă, conform recomandărilor prezentate de fabricant în informațiile privind prescrierea. Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea Xarelto trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza, conform aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2)

#### Pacienți vârstnici

Înaintarea în vârstă poate duce la creșterea riscului hemoragic (vezi pct. 5.2).

#### Informații cu privire la excipienți

Xarelto conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la 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 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. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

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.

La subiecții cu insuficiență renală ușoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$  pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. La subiecții cu insuficiență renală moderată, eritromicina a determinat o creștere de 2,0 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$  pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. Efectul eritromicinei este suplimentar celui cauzat de insuficiența renală (vezi pct. 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), care este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban și o creștere de 1,3 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$ . Această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu rivaroxaban datorită datelor clinice limitate, existente pentru dronedaronă.

#### 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 niciun 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. 4.3 și 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 (15 mg) 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 cu rivaroxaban (15 mg), 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).

### Warfarină

Trecerea pacienților de la tratament cu warfarină, antagonist al vitaminei K, (INR 2,0 până la 3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la tratament cu rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) peste valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent (pot fi observate valori individuale ale INR de până la 12), iar efectele asupra aPTT, inhibării activității factorului Xa și potențialului trombinic endogen au fost egale cu valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent.

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, pot fi utilizate activitatea anti-factor Xa, PiCT și Heptest, deoarece rezultatele acestor teste nu au fost influențate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (incluzând TP, aPTT, inhibarea activității factorului Xa și PTE) au reflectat numai efectul rivaroxabanului.

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, se poate utiliza măsurarea INR la  $C_{min}$  de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxabanului), deoarece rezultatele la acest test sunt influențate într-o mică măsură de rivaroxaban la acest moment de timp.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între warfarină și rivaroxaban.

### 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 (*Hypericum perforatum*)) poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale rivaroxaban. Administrarea de inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul este monitorizat îndeaproape din punct de vedere al semnelor și simptomelor de tromboză.

### 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), atorvastatină (substrat al CYP3A4 și gp-P) sau omeprazol (inhibitor de pompă de protoni). Rivaroxaban nu inhibă și nu induce nicio 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 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Siguranța și eficacitatea Xarelto la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice 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 la vârsta fertilă trebuie să evite apariția sarcinii în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

### Alăptarea

Siguranța și eficacitatea Xarelto la femeile care alăptează nu au fost stabilite. 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 decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament.

### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu rivaroxaban la om pentru evaluarea efectelor asupra fertilității. În cadrul unui studiu efectuat la masculi și femele de șobolan, nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).



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

Xarelto are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat reacții adverse cum sunt sincopa (frecvența: mai puțin frecvente) și amețelile (frecvența: frecvente) (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării rivaroxaban a fost evaluată în unsprezece studii de fază III care au inclus 32625 pacienți cărora li s-a administrat rivaroxaban (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1: Numărul de pacienți studiați, doza zilnică maximă și durata maximă a tratamentului în studiile de fază III**

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică maximă	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea tromboemboliei venoase la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	4556	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg	21 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	7750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni

\*Pacienți la care s-a administrat cel puțin o doză de rivaroxaban

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos). Hemoragiile raportate cel mai frecvent ( $\geq 4\%$ ) au fost epistaxisul (5,9 %) și hemoragia de tract gastro-intestinal (4,2 %).

În total, s-au raportat reacții adverse rezultate în urma tratamentului la aproximativ 67 % dintre pacienții la care s-a administrat cel puțin o doză de rivaroxaban. Aproximativ 22 % dintre pacienți au prezentat reacții adverse considerate asociate tratamentului, în opinia investigatorilor. La pacienții tratați cu Xarelto 10 mg, supuși unei intervenții chirurgicale pentru substituția șoldului sau genunchiului, au apărut reacții hemoragice la aproximativ 6,8 % și respectiv 12,6 % dintre pacienți, iar la aproximativ 5,9 % și respectiv 2,1 % dintre pacienți a apărut anemie. La pacienții tratați fie cu Xarelto 15 mg de două ori pe zi, urmat de 20 mg o dată pe zi, pentru tratamentul TVP, fie cu 20 mg o dată pe zi pentru prevenirea TVP și EP recurente, au apărut reacții hemoragice la aproximativ 27,8 % dintre pacienți, iar la aproximativ 2,2 % dintre pacienți a apărut anemie. La pacienții tratați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, s-a

raportat o frecvență a reacțiilor de tipul sângerărilor de orice natură sau severitate de 28 la 100 pacient-ani și o frecvență a reacțiilor de tipul anemiei de 2,5 la 100 pacient-ani. La pacienții tratați pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice după un sindrom coronarian acut (SCA), s-a raportat o frecvență a evenimentelor de tipul sângerărilor de orice natură sau severitate cu o frecvență a evenimentelor de 22 la 100 pacient-ani. Anemia s-a raportat cu o frecvență a evenimentelor de 1,4 la 100 pacient-ani.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În tabelul 2 de mai jos sunt rezumate frecvențele reacțiilor adverse raportate la utilizarea Xarelto în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

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 ( $< 1/10000$ )

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 2: Toate reacțiile adverse rezultate în urma tratamentului raportate la pacienții din studiile de fază III**

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitemie (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup>		
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
	Reacție alergică, dermatită alergică		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Amețeli, cefalee	Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă		
<b>Tulburări oculare</b>			
Hemoragie oculară (incluzând hemoragie conjunctivală)			
<b>Tulburări cardiace</b>			
	Tahicardie		
<b>Tulburări vasculare</b>			
Hipotensiune arterială, hematom			
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Epistaxis, hemoptizie			

<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastro-intestinal (incluzând hemoragie rectală), dureri gastro-intestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup>	Xerostomie		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
	Funcții hepatice anormale	Icter	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Prurit (incluzând cazuri mai puțin frecvente de prurit generalizat), erupție cutanată, echimoză, hemoragie cutanată și subcutanată	Urticarie		
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Durere la nivelul extremităților <sup>A</sup>	Hemartroză	Hemoragie musculară	Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie <sup>B</sup> ), insuficiență renală (incluzând creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice) <sup>A</sup>			Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scădere a tonusului și energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat <sup>A</sup>	
<b>Investigații diagnostice</b>			
Creștere a valorilor transaminazelor	Creștere a valorilor bilirubinei, creștere a valorilor plasmatiche ale fosfatazei alcaline <sup>A</sup> , creștere a LDH-ului <sup>A</sup> , creștere a valorilor lipazei <sup>A</sup> , creștere a valorilor amilazei <sup>A</sup> , creștere a valorilor GGT <sup>A</sup>	Creștere a valorilor bilirubinei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT)	

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			
Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreții la nivelul plăgii <sup>A</sup>		Pseudoanevrism vascular <sup>C</sup>	

A: observate în cazul prevenției tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți cărora urmează să li se efectueze intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului

B: observate în cazul tratamentului TVP, EP și prevenirea recurenței foarte frecvent la femeile cu vârstă < 55 ani

C: observate ca fiind mai puțin frecvente în cazul prevenției evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un SCA (urmare a unei intervenții coronariene percutanate)

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datorită modului farmacologic de acțiune, folosirea Xarelto poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ascunsă din orice țesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele, simptomele și severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 Controlul sângerării). În studiile clinice, în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK, au fost observate mai frecvent sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gingivale, gastro-intestinale, genito-urinare) și anemie. Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent cu alte medicamente ce influențează hemostaza (vezi pct. 4.4 Risc hemoragic). Sângerarea menstruală poate fi intensificată și/sau prelungită. Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, amețală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee și șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice datorate anemiei precum angina pectorală sau durerea precordială.

În urma utilizării Xarelto s-au raportat complicații cunoscute secundare sângerării severe cum sunt sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzate de hipoperfuzie. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

#### Observații ulterioare punerii pe piață

Ulterior punerii pe piață s-au raportat următoarele reacții adverse în asociere temporală cu utilizarea Xarelto. Frecvența acestor reacții adverse raportate în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață nu poate fi estimată.

Tulburări ale sistemului imunitar: Angioedem și edem alergic (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )).

Tulburări hepatobiliare: Colestază, Hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare) (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost foarte rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )).

Tulburări hematologice și limfatice: Trombocitopenie (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

## 4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri rare de supradozaj cu doze de până la 600 mg, fără complicații hemoragice sau alte reacții adverse. În cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban de 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatice medii datorită absorbției limitate.

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.

### Controlul sângerării

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rivaroxaban are valori de aproximativ 5 - 13 ore (vezi pct. 5.2). Metodele de control trebuie adaptate în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat tratament simptomatic după cum este necesar, cum sunt compresia mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostaza chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituția de lichide sau tratamentul de susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.

În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui antidot procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandarea este bazată, de asemenea, 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. În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în probleme de coagulare (vezi pct. 5.1).

Nu este de așteptat ca sulfatul de protamină și vitamina K să influențeze activitatea anticoagulantă a rivaroxaban. Există o experiență limitată cu acid tranexamic și nu există experiență cu acid aminocaproic și aprotinină la persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Nu există nici justificare științifică cu privire la beneficii și nici experiență cu privire la utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Datorită legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori direcți ai factorului Xa, codul ATC: B01AF01

#### 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 plasmatice (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.

Într-un studiu clinic farmacologic, de inversare a farmacodinamicii rivaroxaban la subiecții adulți sănătoși (n=22), au fost evaluate efectele dozelor unice (50UI/kg) a două tipuri diferite de CCP (concentrat de complex protrombolic), un concentrat de 3 factori (Factorii II, IX și X) și un concentrat de 4 factori (Factorii II, VII, IX și X). CCP-factor 3 a redus valorile medii ale TP cu Neoplastin cu aproximativ 1,0 secunde într-un interval de 30 de minute, comparativ cu reducerile de aproximativ 3,5 secunde observate cu CCP-factor 4. În contrast, CCP-factor 3 a avut un efect global mai important și mai rapid de inversare în generarea trombinei endogene, față de CCP-factor 4 (vezi pct. 4.9).

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. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin utilizarea testelor anti-factor Xa cantitative calibrate (vezi pct. 5.2).

### Eficacitate și siguranță clinică

Programul clinic al rivaroxaban a avut ca scop demonstrarea eficacității Xarelto pentru prevenirea decesului de cauză cardiovasculară (CV), IM sau accidentului vascular cerebral la subiecții cu un SCA recent (infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST [STEMI], infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST [NSTEMI] sau angină instabilă [AI]). În studiul pivot dublu-orb ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15526 pacienți au fost repartizați randomizat în raport de 1:1:1 la unul din trei grupuri de tratament: Xarelto 2,5 mg oral de două ori pe zi, 5 mg oral de două ori pe zi sau placebo de două ori pe zi administrat concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS și o tienopiridină (clopidogrel sau ticlopidină). Pacienții cu SCA și vârsta sub 55 de ani trebuie să fie diagnosticați anterior fie cu diabet zaharat sau IM. Valoarea medie a timpului în care pacienții s-au aflat în tratament a fost de 13 luni, iar durata globală a tratamentului a fost de aproape 3 ani. Un procent de 93,2 % dintre pacienți au fost tratați concomitent cu AAS plus tratament cu o tienopiridină iar 6,8 % numai cu AAS. Printre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu două medicamente antiplachetare, 98,8 % au fost tratați cu clopidogrel, 0,9 % au fost tratați cu ticlopidină și 0,3 % au fost tratați cu prasugrel. Pacienții au primit prima doză de Xarelto la cel puțin 24 ore și la cel mult 7 zile (valoarea medie 4,7 zile) după internarea în spital, dar cât mai rapid posibil după stabilizarea evenimentului SCA, incluzând procedurile de revascularizare și atunci când terapia anticoagulantă parenterală ar trebui în mod normal să fie întreruptă.

Atât schemele terapeutice de rivaroxaban de 2,5 mg de două ori pe zi cât și cele de 5 mg de două ori pe zi au fost eficiente în reducerea frecvenței evenimentelor CV pe baza tratamentului antiplachetar standard. Schema terapeutică cu doze de 2,5 mg de două ori pe zi a redus mortalitatea și există dovezi potrivit cărora doza mai mică prezintă riscuri mai scăzute de sângerare, ca urmare se recomandă tratamentul cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS) în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți după un SCA cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci.

Comparativ cu placebo, Xarelto a redus semnificativ criteriul principal de evaluare compus din decesul de cauză cardiovasculară, IM sau accidentul vascular cerebral. Beneficiul a fost dat de reducerea decesului de cauză CV și IM și a debutat rapid, având un efect constant al tratamentului pe întreaga perioadă de tratament (vezi Tabelul 3 și Figura 1). De asemenea, criteriul secundar de evaluare (decesul de orice cauză, IM sau accidentul vascular cerebral) a fost redus semnificativ. O analiză suplimentară a arătat o reducere semnificativă nominală a ratelor de incidență a trombozei de stent comparativ cu placebo (vezi Tabelul 3). Ratele de incidență pentru obiectivul principal de siguranță (evenimente hemoragice majore TIMI non-CABG) au fost mai mari la pacienții cărora li s-a administrat Xarelto decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 5). Cu toate acestea, ratele de incidență au fost similare între Xarelto și placebo în ceea ce privește componentele de evenimente hemoragice letale, hipotensiune care necesită tratament cu medicamente inotrope pe cale intravenoasă și intervenții chirurgicale pentru hemoragie în desfășurare.

În Tabelul 4 sunt prezentate rezultatele eficienței la pacienții supuși intervențiilor coronariene percutanate (ICP). Rezultatele de siguranță în acest grup de pacienți supuși ICP au fost comparabile cu rezultatele de siguranță generale.

Pacienții cu nivelul ridicat al biomarkerilor (troponină sau CK-MB) și fără a prezenta un accident vascular cerebral anterior/AIT reprezintă 80% din populația studiată. Rezultatele pentru această populație de pacienți au fost deasemenea comparabile cu rezultatele de eficacitate și de siguranță generale.

**Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea din studiul ATLAS ACS 2 TIMI 51 de fază III**

Populația studiului	Pacienți cu sindrom coronarian acut recent <sup>a)</sup>	
	Xarelto 2,5 mg, de două ori pe zi, N=5114 n(%) Riscul relativ (Î95 %) valoarea-p <sup>b)</sup>	Placebo N=5113 n(%)
Deces de cauză cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Deces de orice cauză, IM sau accident vascular cerebral	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Deces de cauză cardiovasculară	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Deces de orice cauză	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
IM	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Accident vascular cerebral	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Tromboză de stent	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) populația cu intenție de tratament modificată (populația cu intenție de tratament total pentru tromboza de stent)

b) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank

\* superior din punct de vedere statistic

\*\* nominal semnificativ

**Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea din studiul ATLAS ACS 2 TIMI 51 de fază III la pacienții supuși ICP**

Populația studiului	Pacienți cu sindrom coronarian acut recent supuși ICP <sup>a)</sup>	
Dozajul tratamentului	Xarelto 2,5 mg, de două ori pe zi, N=3114 n (%) Riscul relativ (ÎI 95 %) valoarea-p <sup>b)</sup>	Placebo N=3096 n (%)
Deces de cauză cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Deces de cauză cardiovasculară	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Deces de orice cauză	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
IM	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Accident vascular cerebral	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Tromboză de stent	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

a) populația cu intenție de tratament modificată (populația cu intenție de tratament total pentru tromboza de stent)

b) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank

\*\* nominal semnificativ



**Tabelul 5: Rezultatele privind siguranța din studiul ATLAS ACS 2 TIMI 51 de fază III**

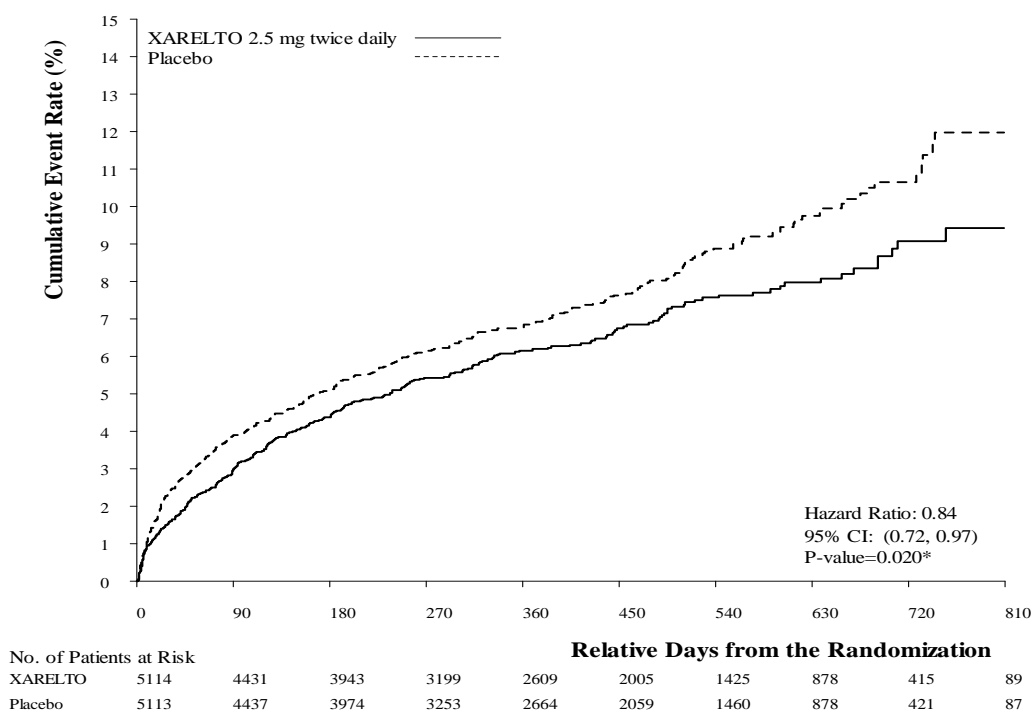
<b>Populația studiului</b>	<b>Pacienți cu sindrom coronarian acut <sup>a)</sup></b>	
Dozajul tratamentului	Xarelto 2,5 mg, de două ori pe zi, N=5115 n(%) Riscul relativ (ÎI95 %) valoarea-p <sup>b)</sup>	Placebo N=5125 n(%)
Eveniment hemoragic major non-CABG TIMI*	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001	19 (0,4 %)
Eveniment hemoragic letal	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Hemoragie intracraniană simptomatică	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hipotensiune arterială care necesită tratament cu medicamente inotrope intravenoase	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Intervenție chirurgicală pentru hemoragie în desfășurare	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfuzie cu 4 sau mai multe unități de sânge pe parcursul unei perioade de 48 ore	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) populația de siguranță, tratată

b) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank

\* semnificativ din punct de vedere statistic

Figura 1: Timpul până la prima apariție a criteriului principal de evaluare (decesul de cauză cardiovasculară (CV), IM sau accidentul vascular cerebral)



### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xarelto la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul evenimentelor tromboembolice. Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xarelto la toate subgrupele de copii și adolescenți în prevenirea evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Rivaroxaban se absoarbe rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) se ating după 2 - 4 ore de la administrarea comprimatului.

În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbția este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 – 100 %) pentru comprimatul cu doza de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiții de repaus alimentar/după consumul de alimente. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau  $C_{max}$  ale rivaroxaban, la doza de 2,5 mg și 10 mg. Comprimatele de 2,5 mg și 10 mg rivaroxaban pot fi administrate 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 %.

Absorbția rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastro-intestinal. S-au raportat scăderi de 29% și 56% ale valorilor ASC și  $C_{max}$  la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în partea proximală a intestinului subțire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de comprimate.

Expunerea este și mai redusă la eliberarea rivaroxaban în partea distală a intestinului subțire sau în partea ascendentă a colonului. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal față de stomac, deoarece aceasta poate determina o absorbție scăzută și o expunere la rivaroxaban corelată.

Biodisponibilitatea (ASC și  $C_{max}$ ) a fost comparabilă la administrarea de rivaroxaban 20 mg pe cale orală, sub formă de comprimat zdrobit, amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă administrată prin intermediul unui tub gastric, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al rivaroxabanului, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile și pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

#### Distribuție

La om, legarea de proteinele plasmatică 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 morfolinonice 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 o substanță 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, eliminarea este limitată de viteza de absorbție. Eliminarea din plasmă a rivaroxaban are loc cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 5 până la 9 ore la indivizii tineri și cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11 până la 13 ore la vârstnici.

#### Grupuri speciale de pacienți

##### *Sex*

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

##### *Pacienți vârstnici*

Pacienții vârstnici au prezentat concentrații plasmatică 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.

##### *Greutate corporală diferită*

Valorile extreme ale greutății corporale (< 50 kg sau > 120 kg) au avut doar o influență minoră asupra concentrațiilor plasmatică 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 cauzaziene, 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, incluzând pacienții cirofici cu clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3).

#### *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) în insuficiențe renale, 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).

#### Date farmacocinetice la pacienți

La pacienții la care se administrează o doză de rivaroxaban de 2,5 mg de două ori pe zi pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu SCA, media geometrică a concentrațiilor (interval de predicție 90 %) la 2 – 4 ore și la aproximativ 12 ore de la administrare (reprezentând în mare concentrațiile minime și maxime în intervalul de dozare) a fost 47 (13 - 123) și, respectiv, 9,2 (4,4 – 18) μg/l.

#### 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). 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 μg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II și III au corespuns datelelor stabilite la subiecții sănătoși.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

### **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, genotoxicitatea, carcinogenitatea potențială și toxicitatea juvenilă.

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.

Nu s-au observat efecte asupra fertilității masculilor sau femelelor la șobolani. 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 embrio-fetală (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 galben de fier (E172).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada 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/fole de aluminiu conținând 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 sau 196 de comprimate filmate sau blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate în cutii a 10 x 1 sau 100 x 1 sau ambalaje multiple conținând 100 (10 cutii cu 10 x1) comprimate filmate.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 30 Septembrie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Mai 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu> și pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse. NUMAI pentru medicamentele care fac obiectul unei monitorizări suplimentare.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xarelto 10 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 26,51 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate de culoare roșu-deschis, rotunde, biconvexe (cu diametru de 6 mm, raza arcului de cerc de 9 mm) 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

#### Doze

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 restabilă.

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.

#### *Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Xarelto*

La trecerea pacienților de la utilizarea AVK la utilizarea Xarelto, valorile International Normalized Ratio (INR) vor fi fals crescute după administrarea Xarelto. Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură a activității anticoagulante a Xarelto și, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

#### *Trecerea de la Xarelto la antagoniști ai vitaminei K (AVK)*

Pe parcursul trecerii de la Xarelto la AVK există posibilitatea ca activitatea anticoagulantă să fie neadecvată. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure existența unei activități anticoagulante adecvate. Trebuie reținut că Xarelto poate contribui la o valoare crescută a INR.

La pacienții la care se face trecerea de la Xarelto la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este  $\geq 2,0$ . În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR. În perioada în care pacienților li se administrează Xarelto concomitent cu AVK nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea următoarei doze de Xarelto. La întreruperea administrării Xarelto, testarea valorii INR se poate efectua după cel puțin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 și 5.2).

#### *Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Xarelto*

La pacienții cărora li se administrează un anticoagulant pe cale parenterală, întrerupeți administrarea anticoagulantului parenteral și începeți administrarea Xarelto cu 0 până la 2 ore înaintea momentului în care următoarea administrare de medicament pe cale parenterală programată (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică) ar trebui efectuată sau la momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparină nefracționată administrată intravenos).

#### *Trecerea de la Xarelto la anticoagulante administrate parenteral*

Prima doză de anticoagulant administrat pe cale parenterală se efectuează la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Xarelto.

#### Grupuri speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

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).

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).

##### *Insuficiență hepatică:*

Xarelto este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cirofici cu clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3 și 5.2).

##### *Pacienți vârstnici*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

##### *Greutate corporală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

##### *Diferențe legate de sex*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Xarelto la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date, prin urmare, Xarelto nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.



### Mod de administrare

Administrare orală.

Xarelto poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5 și 5.2).

La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul Xarelto poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală.

Comprimatul Xarelto zdrobit poate fi administrat prin tuburi gastrice. Trebuie confirmată poziționarea gastrică a tubului înaintea administrării Xarelto. Comprimatul zdrobit trebuie administrat amestecat într-o cantitate mică de apă, prin tubul gastric, după care trebuie administrată apă în continuare (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau condiție considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerarea gastro-intestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalități vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

Tratament concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparina, etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2) sau când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial (vezi pct. 4.5).

Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C (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 și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8). 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.

Cu toate că tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizare de rutină la expunere, în situații excepționale când cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de exemplu supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență, poate fi utilă măsurarea concentrației de rivaroxaban cu o determinare calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), concentrațiile plasmatiche ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), ducând la creșterea riscului de sângerare. Nu se recomandă utilizarea Xarelto la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 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).

#### 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 (de 2,6 ori în medie), care pot duce la creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic (AAS) și inhibitori ai agregării plachetare. Pentru pacienții cu risc de boală ulceroasă gastro-intestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (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
- alte afecțiuni gastro-intestinale fără boală ulceroasă gastro-intestinală activă, care pot determina complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazii sau antecedente de hemoragie pulmonară.

#### Intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold

În studiile clinice intervenționale, eficacitatea și siguranța administrării rivaroxaban nu au fost studiate la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pentru fracturi de șold.

#### 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 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.

Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut (vezi pct. 5.2). Înainte de a îndepărta cateterul epidural trebuie să treacă cel puțin 18 ore de la ultima administrare a rivaroxabanului. Trebuie să treacă cel puțin 6 ore de la îndepărtarea cateterului înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban. Dacă se produce puncția traumatică, administrarea rivaroxaban trebuie amânată timp de 24 ore.

#### Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale, altele decât intervențiile chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea Xarelto 10 mg cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului.

Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea Xarelto trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza, conform aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2).

#### Pacienți vârstnici

Înaintarea în vârstă poate duce la creșterea riscului hemoragic (vezi pct. 5.2).

#### Informații cu privire la excipienți

Xarelto conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la 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 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. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

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.

La subiecții cu insuficiență renală ușoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$  pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. La subiecții cu insuficiență renală moderată, eritromicina a determinat o creștere de 2,0 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$  pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. Efectul eritromicinei este suplimentar celui cauzat de insuficiența renală (vezi pct. 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), care este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban și o creștere de 1,3 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$ . Această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu rivaroxaban datorită datelor clinice limitate, existente pentru dronedaronă.

#### 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 niciun 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. 4.3 și 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 (15 mg) 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 cu rivaroxaban (15 mg), 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).

#### Warfarină

Trecerea pacienților de la tratament cu warfarină, antagonist al vitaminei K, (INR 2,0 până la 3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la tratament cu rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) peste valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent (pot fi observate valori individuale ale INR de până la 12), iar efectele asupra aPTT, inhibării activității factorului Xa și potențialului trombinic endogen au fost egale cu valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent.

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, pot fi utilizate activitatea anti-factor Xa, PiCT și Heptest, deoarece rezultatele acestor teste nu au fost influențate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (incluzând TP, aPTT, inhibarea activității factorului Xa și PTE) au reflectat numai efectul rivaroxabanului.

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, se poate utiliza măsurarea INR la  $C_{min}$  de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxabanului), deoarece rezultatele la acest test sunt influențate într-o mică măsură de rivaroxaban la acest moment de timp.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între warfarină și rivaroxaban.

#### 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 (*Hypericum perforatum*)) poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatiche ale rivaroxaban. Administrarea de inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul este monitorizat îndeaproape din punct de vedere al semnelor și simptomelor de tromboză.

#### 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), atorvastatină (substrat al CYP3A4 și gp-P) sau omeprazol (inhibitor de pompă de protoni). Rivaroxaban nu inhibă și nu induce nicio 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 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Siguranța și eficacitatea Xarelto la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Datorită potențialei toxicității 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 la vârsta fertilă trebuie să evite apariția sarcinii în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

### Alăptarea

Siguranța și eficacitatea Xarelto la femeile care alăptează nu au fost stabilite. 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 decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament.

### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu rivaroxaban la om pentru evaluarea efectelor asupra fertilității. În cadrul unui studiu efectuat la masculi și femele de șobolan, nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

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

Xarelto are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat reacții adverse cum sunt sincopa (frecvența: mai puțin frecvente) și amețelile (frecvența: frecvente) (vezi pct. 4.8).

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

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării rivaroxaban a fost evaluată în unsprezece studii de fază III care au inclus 32625 pacienți cărora li s-a administrat rivaroxaban (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1: Numărul de pacienți studiați, doza zilnică maximă și durata maximă a tratamentului în studiile de fază III**

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică maximă	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea tromboembolismului venos la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	4556	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg	21 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	7750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni

\*Pacienți la care s-a administrat cel puțin o doză de rivaroxaban

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos). Hemoragiile raportate cel mai frecvent ( $\geq 4\%$ ) au fost epistaxisul (5,9 %) și hemoragia de tract gastro-intestinal (4,2 %).

În total, s-au raportat reacții adverse rezultate în urma tratamentului la aproximativ 67% dintre pacienții la care s-a administrat cel puțin o doză de rivaroxaban. Aproximativ 22% dintre pacienți au prezentat reacții adverse considerate asociate tratamentului, în opinia investigatorilor. La pacienții tratați cu Xarelto 10 mg, supuși unei intervenții chirurgicale pentru substituția șoldului sau genunchiului și la pacienții cu afecțiuni medicale, spitalizați, au apărut reacții hemoragice la aproximativ 6,8% și respectiv 12,6% dintre pacienți, iar la aproximativ 5,9% și respectiv 2,1% dintre pacienți a apărut anemie. La pacienții tratați fie cu Xarelto 15 mg de două ori pe zi, urmat de 20 mg o dată pe zi, pentru tratamentul TVP sau al EP, fie cu 20 mg o dată pe zi pentru prevenirea TVP și EP recurente, au apărut reacții hemoragice la aproximativ 27,8% dintre pacienți, iar la aproximativ 2,2% dintre pacienți a apărut anemie. La pacienții tratați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, s-a raportat o frecvență a reacțiilor de tipul sângerărilor de orice natură sau severitate de 28 la 100 pacient-ani și o frecvență a reacțiilor de tipul anemiei de 2,5 la 100 pacient-ani. La pacienții tratați pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice după un sindrom coronarian acut (SCA), s-au raportat evenimente de tipul sângerărilor de orice natură sau severitate cu o frecvență a evenimentelor de 22 la 100 pacient-ani. Anemia s-a raportat cu o frecvență a evenimentelor de 1,4 la 100 pacient-ani.

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În tabelul 2 de mai jos sunt rezumate frecvențele reacțiilor adverse raportate la utilizarea Xarelto în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

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 ( $< 1/10000$ )

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

**Tabelul 2: Toate reacțiile adverse rezultate în urma tratamentului raportate la pacienții din studiile de fază III**

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitemie (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup>		
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
	Reacție alergică, dermatită alergică		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Amețeli, cefalee	Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă		
<b>Tulburări oculare</b>			
Hemoragie oculară (incluzând hemoragie conjunctivală)			
<b>Tulburări cardiace</b>			
	Tahicardie		
<b>Tulburări vasculare</b>			
Hipotensiune arterială, hematom			
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Epistaxis, hemoptizie			
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastro-intestinal (incluzând hemoragie rectală), dureri gastro-intestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup>	Xerostomie		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
	Funcții hepatice anormale	Icter	

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Prurit (incluzând cazuri mai puțin frecvente de prurit generalizat), erupție cutanată tranzitorie, echimoză, hemoragie cutanată și subcutanată	Urticarie		
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Durere la nivelul extremităților <sup>A</sup>	Hemartroză	Hemoragie musculară	Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie <sup>B</sup> ), insuficiență renală (incluzând creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice) <sup>A</sup>			Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scădere a tonusului și energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat <sup>A</sup>	
<b>Investigații diagnostice</b>			
Creștere a valorilor transaminazelor	Creștere a valorilor bilirubinei, creștere a valorilor plasmatice ale fosfatazei alcaline <sup>A</sup> , creștere a LDH-ului <sup>A</sup> , creștere a valorilor lipazei <sup>A</sup> , creștere a valorilor amilazei <sup>A</sup> , creștere a valorilor GGT <sup>A</sup>	Creștere a valorilor bilirubinei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT)	
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			
Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreții la nivelul plăgii <sup>A</sup>		Pseudoanevrism vascular <sup>C</sup>	

A: observate în cazul prevenției tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți cărora urmează să li se efectueze intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului

B: observate în cazul tratamentului TVP, EP și prevenirea recurenței foarte frecvent la femeile cu vârsta < 55 ani

C: observate ca fiind mai puțin frecvente în cazul prevenției evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA (urmare a unei intervenții coronariene percutanate)

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datorită modului farmacologic de acțiune, folosirea Xarelto poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ascunsă din orice țesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele,



simptomele și severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 Controlul sângerării). În studiile clinice, în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK, au fost observate mai frecvent sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gingivale, gastro-intestinale, genito-urinare). Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculute, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent cu alte medicamente ce influențează hemostaza (vezi pct. 4.4. Risc hemoragic). Sângerarea menstruală poate fi intensificată și/sau prelungită. Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, amețeală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice datorate anemiei precum angina pectorală sau durerea precordială.

În urma utilizării Xarelto s-au raportat complicații cunoscute secundare sângerării severe cum sunt sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzate de hipoperfuzie. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

#### Observații ulterioare punerii pe piață

Ulterior punerii pe piață s-au raportat următoarele reacții adverse în asociere temporală cu utilizarea Xarelto. Frecvența acestor reacții adverse raportate în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață nu poate fi estimată.

Tulburări ale sistemului imunitar: Angioedem și edem alergic (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )).

Tulburări hepatobiliare: Colestază, Hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare) (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost foarte rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )).

Tulburări hematologice și limfatice: Trombocitopenie (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

## **4.9 Supradozaj**

S-au raportat cazuri rare de supradozaj cu doze de până la 600 mg, fără complicații hemoragice sau alte reacții adverse. În cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban de 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatice medii datorită absorbției limitate. 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.

#### Controlul sângerării

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rivaroxaban are valori de aproximativ 5 - 13 ore (vezi pct. 5.2). Metodele de control trebuie adaptate în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat tratament simptomatic după cum este necesar, cum sunt compresia mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostaza chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituția de lichide sau tratamentul de susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.

În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui antidot procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții

căroră li se administrează rivaroxaban. Recomandarea este bazată, de asemenea, 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. În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în probleme de coagulare (vezi pct. 5.1).

Nu este de așteptat ca sulfatul de protamină și vitamina K să influențeze activitatea anticoagulantă a rivaroxaban. Există o experiență limitată cu acid tranexamic și nu există experiență cu acid aminocaproic și aprotinină la persoane căroră li se administrează rivaroxaban. Nu există nici justificare științifică cu privire la beneficii și nici experiență cu privire la utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane căroră li se administrează rivaroxaban. Datorită legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori direcți ai factorului Xa, codul ATC: B01AF01

#### 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 plasmatice (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).

Într-un studiu clinic farmacologic, de inversare a farmacodinamicii rivaroxaban la subiecții adulți sănătoși (n=22), au fost evaluate efectele dozelor unice (50UI/kg) a două tipuri diferite de CCP (concentrat de complex protrombinic), un concentrat de 3 factori (Factorii II, IX și X) și un concentrat de 4 factori (Factorii II, VII, IX și X). CCP-factor 3 a redus valorile medii ale TP cu Neoplastin cu aproximativ 1,0 secunde într-un interval de 30 de minute, comparativ cu reducerile de aproximativ 3,5 secunde observate cu CCP-factor 4. În contrast, CCP-factor 3 a avut un efect global mai important și mai rapid de inversare în generarea trombinei endogene, față de CCP-factor 4 (vezi pct. 4.9).

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. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin utilizarea testelor anti-factor Xa cantitative calibrate (vezi pct. 5.2).

#### Eficacitate și siguranță 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 membrelor 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.

**Tabelul 3:** 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.

În plus față de programul de fază III RECORD, a fost efectuat un studiu de cohortă deschis, non-intervențional, post-autorizare (XAMOS) la 17413 pacienți cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală ortopedică majoră la nivelul șoldului sau genunchiului, pentru a compara rivaroxaban cu alte tromboprolifacice farmacologice (standard de îngrijire) în cadrul real de zi cu zi. TEV simptomatic a apărut la 57 (0,6%) dintre pacienții din grupul cu rivaroxaban (n = 8778) și 88 (1,0%) dintre pacienții din grupul standard de îngrijire (n = 8635; *raportul riscurilor* 0,63; 95% ÎI 0,43 – 0,91); populația de siguranță). Sângerările majore au apărut la 35 (0,4%) și 29 (0,3%) dintre pacienții din grupurile cu rivaroxaban și din cel standard de îngrijire (*raportul riscurilor* 1, 10: 95% ÎI 0,67 – 1,80). Astfel, rezultatele au fost în concordanță cu rezultatele studiilor randomizate pivot.

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xarelto la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul evenimentelor tromboembolice.

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xarelto la toate subgrupele de copii și adolescenți în prevenirea evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Rivaroxaban se absoarbe rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) se ating după 2 - 4 ore de la administrarea comprimatului.

În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbția este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 - 100%) pentru doza cu comprimat de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiții de repaus alimentar/după consumul de alimente. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau  $C_{max}$  ale rivaroxaban, la doza de 2,5 mg și 10 mg. Comprimatele de 2,5 mg și 10 mg rivaroxaban pot fi administrate 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 %).

Absorbția rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastro-intestinal. S-au raportat scăderi de 29% și 56% ale valorilor ASC și  $C_{max}$  la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în partea proximală a intestinului subțire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de comprimate.

Expunerea este și mai redusă la eliberarea rivaroxaban în partea distală a intestinului subțire sau în partea ascendentă a colonului. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal față de stomac, deoarece aceasta poate determina o absorbție scăzută și o expunere la rivaroxaban corelată.

Biodisponibilitatea (ASC și  $C_{max}$ ) a fost comparabilă la administrarea de rivaroxaban 20 mg pe cale orală, sub formă de comprimat zdrobit, amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă administrată prin intermediul unui tub gastric, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al rivaroxabanului, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile și pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

#### 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 morfolinonice 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 o substanță 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, eliminarea este limitată de viteza de absorbție. Eliminarea din plasmă a rivaroxaban are loc cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 5 până la 9 ore la indivizii tineri și cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11 până la 13 ore la vârstnici.

#### Grupuri speciale de pacienți

##### *Sex*

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

##### *Pacienți vârstnici*

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.

### *Greutate corporală diferită*

Valorile extreme ale greutății corporale (< 50 kg sau > 120 kg) au avut doar o influență minoră asupra concentrațiilor plasmatiche 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, incluzând pacienții cirofici cu clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3).

### *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 plasmatiche 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 plasmatiche, 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).

### Date farmacocinetice la pacienți

La pacienții la care se administrează o doză de 10 mg o dată pe zi de rivaroxaban pentru prevenirea TEV, media geometrică a concentrațiilor (interval de predicție 90%) la 2 – 4 ore și la aproximativ 24 ore de la administrare (reprezentând în mare concentrațiile minime și maxime în intervalul de dozare) a fost 101 (7 - 273) și respectiv 14 (4 – 51) μg/l.

### 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 μg/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 μg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II și III 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.

## Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

### **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, carcinogenitatea și toxicitatea juvenilă.

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.

Nu s-au observat efecte asupra fertilității masculilor sau femelelor la șobolani. 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 embrio-fetală (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 Perioada 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/fole de aluminiu sau blistere din PVC/PVDC/fole de aluminiu conținând 5, 10 sau 30 de comprimate filmate sau blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate în cutii a 10 x 1 sau 100 x 1 comprimate filmate.

Blistere perforate din PP/fole de aluminiu pentru eliberarea unei unități dozate în ambalaje multiple conținând 100 (10 cutii cu 10 x 1) comprimate filmate.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022.

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 30 Septembrie 2008  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Mai 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu> și pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse. NUMAI pentru medicamentele care fac obiectul unei monitorizări suplimentare.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xarelto 15 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 24,13 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate de culoare roșie, rotunde, biconvexe (cu diametru de 6 mm, raza arcului de cerc de 9 mm), imprimate transversal cu sigla BAYER pe una din fețe și cu „15” și un triunghi pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta  $\geq 75$  ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral sau atacul ischemic tranzitoriu în antecedente.

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și a emboliei pulmonare (EP), și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți. (Vezi pct. 4.4. pentru pacienții cu EP instabili hemodinamic).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

*Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice*

Doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi, care este, de asemenea, doza maximă recomandată.

Tratamentul cu Xarelto trebuie continuat pe termen lung dacă beneficiul prevenirii accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice depășește riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

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 recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.



### *Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP*

Doza recomandată pentru tratamentul inițial al TVP sau EP acute este de 15 mg de două ori pe zi în primele trei săptămâni, iar apoi de 20 mg o dată pe zi pentru continuarea tratamentului și prevenirea recurenței TVP și a EP, după cum se indică în tabelul de mai jos.

	Schema de tratament	Doza zilnică maximă
Zilele 1 - 21	15 mg de două ori pe zi	30 mg
Începând cu ziua 22	20 mg o dată pe zi	20 mg

Pentru a sprijini trecerea de la doza de 15 mg la doza de 20 mg după ziua 21, pentru tratamentul TVP/EP, este disponibil un pachet Xarelto de inițiere a terapiei pentru primele 4 săptămâni (vezi pct. 6.5).

Durata terapiei trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiilor tratamentului comparativ cu riscul de sângerare (vezi pct. 4.4). Durata scurtă a tratamentului (cel puțin 3 luni) trebuie să se bazeze pe factori de risc tranzitorii (de exemplu, intervenții chirurgicale recente, traumatisme, imobilizare) și duratele mai lungi trebuie să se bazeze pe factori de risc permanenți sau TVP idiopatică sau EP.

Dacă este omisă o doză în timpul fazei de tratament cu 15 mg de două ori pe zi (zilele 1 - 21), pacientul trebuie să ia imediat Xarelto pentru a se asigura administrarea a 30 mg de Xarelto pe zi. În acest caz pot fi luate concomitent două comprimate de 15 mg. Pacientul trebuie să continue în ziua următoare administrarea dozei obișnuite de 15 mg de două ori pe zi, conform recomandărilor.

Dacă este omisă o doză în timpul fazei de tratament cu administrare o dată pe zi (începând cu ziua 22), pacientul trebuie să ia imediat Xarelto și apoi să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

### *Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Xarelto*

La pacienții tratați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Xarelto când valoarea International Normalized Ratio (INR) este  $\leq 3,0$ .

La pacienții tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP, tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Xarelto când valoarea INR este  $\leq 2,5$ .

La trecerea de la utilizarea AVK la pacienți la utilizarea Xarelto, valorile INR vor fi fals crescute după administrarea Xarelto. Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a Xarelto și, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

### *Trecerea de la Xarelto la antagoniști ai vitaminei K (AVK)*

Pe parcursul trecerii de la Xarelto la AVK există posibilitatea ca activitatea anticoagulantă să fie neadecvată. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure existența unei activități anticoagulante adecvate. Trebuie reținut că Xarelto poate contribui la o valoare crescută a INR.

La pacienții la care se face trecerea de la Xarelto la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este  $\geq 2,0$ . În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR. În perioada în care pacienților li se administrează Xarelto concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea dozei următoare de Xarelto. La întreruperea administrării Xarelto, testarea valorii INR, care în acest caz va reflecta realitatea, se poate efectua după cel puțin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 și 5.2).

### *Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Xarelto*

La pacienții cărora li se administrează un anticoagulant parenteral, întrerupeți administrarea anticoagulantului parenteral și începeți administrarea Xarelto cu 0 până la 2 ore înaintea momentului în care următoarea administrare de medicament pe cale parenterală programată (de exemplu heparine cu greutate

moleculară mică) ar trebui efectuată sau la momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparină nefracționată administrată intravenos).

#### *Trecerea de la Xarelto la anticoagulante administrate parenteral*

Prima doză de anticoagulant administrat pe cale parenterală se administrează la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Xarelto.

#### Grupuri speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Datele clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentrații plasmatiche crescute semnificativ. 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).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) se aplică următoarele recomandări privind dozele:

- Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).
- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP: pacienții trebuie tratați cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi. Dacă riscul de sângerare evaluat la pacienți depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi. Recomandarea de utilizare a 15 mg se bazează pe modelul FC și nu a fost evaluat în acest studiu clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min) (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Xarelto este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cirofici cu clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3 și 5.2).

##### *Pacienți vârstnici*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

##### *Greutate corporală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

##### *Diferențe legate de sex*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Xarelto la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile. Prin urmare, Xarelto nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

##### *Pacienții supuși cardioversiei*

Xarelto poate fi inițiat sau continuat la pacienții care necesită cardioversie.

Pentru cardioversia ghidată prin ecocardiografie transesofagiană (ETE) la pacienții netratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu Xarelto ar trebui început cu cel puțin 4 ore înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi pct. 5.1 și 5.2). **Pentru toți pacienții**, confirmarea că administrarea medicamentului Xarelto la pacient s-a realizat conform prescripției, trebuie verificată înainte de

cardioversie. Deciziile de inițiere și referitor la durata tratamentului trebuie să ia în considerare ghidurile existente de recomandare a tratamentului cu anticoagulante la pacienții supuși cardioversiei.

#### Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate în timpul mesei (vezi pct. 5.2).

La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul Xarelto poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală. După administrarea comprimatelor filmate Xarelto de 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimente.

Comprimatul Xarelto zdrobit poate fi administrat prin tuburi gastrice. Trebuie confirmată poziționarea gastrică a tubului înaintea administrării Xarelto. Comprimatul zdrobit trebuie administrat amestecat într-o cantitate mică de apă, prin tubul gastric, după care trebuie administrată apă în continuare. După administrarea comprimatelor filmate Xarelto de 15 mg sau 20 mg, zdrobite, doza trebuie urmată imediat de hrănire enterală (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau condiție considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerarea gastro-intestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalități vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

Tratament concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparina, etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2) sau când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial (vezi pct. 4.5).

Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cirofici cu clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 5.2).

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă supravegherea din punct de vedere clinic, conform practicii referitoare la medicamentele anticoagulante, pe toată durata perioadei de tratament.

#### Risc hemoragic

Similar utilizării altor anticoagulante, pacienții care utilizează Xarelto trebuie monitorizați cu atenție pentru semnele de sângerare. Se recomandă să fie utilizat cu precauție în condiții cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Xarelto trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă.

În studiile clinice au fost observate hemoragiile ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi importantă pentru a detecta hemoragiile oculte, putând fi astfel urmărite.

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 și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8). Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a presiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

Cu toate că tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizare de rutină la expunere, în situații excepționale când cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de ex. supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență, poate fi utilă măsurarea concentrației de rivaroxaban cu o determinare calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), concentrațiile plasmatiche ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), determinând creșterea riscului de sângerare. Xarelto trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance al creatininei 15 - 29 ml/min. Nu se recomandă utilizarea medicamentului la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Xarelto trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală la care se administrează concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatiche de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

#### 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 plasmatiche ale rivaroxaban până la valori semnificative din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), care pot determina creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic și inhibitori ai agregării plachetare. Pentru pacienții cu risc de boală ulceroasă gastro-intestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5).

#### Alți factori de risc hemoragic

Similar utilizării altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:

- sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- alte afecțiuni gastro-intestinale fără boală ulceroasă gastro-intestinală activă, care pot determina complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

#### Pacienți cu proteze valvulare

Siguranța și eficacitatea Xarelto nu au fost studiate la pacienți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evidențieze că Xarelto 20 mg (15 mg la pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă) oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea Xarelto la acești pacienți.

#### Pacienții cu EP instabili hemodinamic sau pacienții care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Xarelto nu este recomandat ca și alternativă la heparina nefracționată în cazul pacienților cu embolie pulmonară care sunt instabili hemodinamic sau care pot beneficia de tromboliză sau embolectomie pulmonară, deoarece siguranța și eficacitatea Xarelto nu a fost stabilită în aceste situații clinice.

### Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie prelungită sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale a demeure, sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi de asemenea crescut, prin puncția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de ex. senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potențialul beneficiu raportat la risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie. Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea de rivaroxaban 15 mg.

Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

Pe baza caracteristicilor generale FC, pentru înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2 x timpul de înjumătățire plasmatică, de exemplu cel puțin 18 ore la pacienții tineri și 26 ore la pacienții vârstnici de la ultima administrare de rivaroxaban (vezi pct. 5.2). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban.

Dacă se produce puncția traumatică, administrarea de rivaroxaban trebuie amânată timp de 24 de ore.

### Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea Xarelto 15 mg cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului.

Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea Xarelto trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza, conform aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2).

### Pacienți vârstnici

Înaintarea în vârstă poate crește riscul hemoragic (vezi pct. 5.2).

### Informații cu privire la excipienți

Xarelto conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la 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 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. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

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.

La subiecții cu insuficiență renală ușoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$  pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. La subiecții cu insuficiență renală moderată, eritromicina a determinat o creștere de 2,0 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$  pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. Efectul eritromicinei este suplimentar celui cauzat de insuficiența renală (vezi pct. 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), care este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban și o creștere de 1,3 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$ . Această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu rivaroxaban datorită datelor clinice limitate existente pentru dronedaronă.

#### 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 niciun 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. 4.3 și 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 (15 mg) 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 cu rivaroxaban (15 mg), 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).

#### Warfarină

Trecerea pacienților de la tratament cu warfarină, antagonist al vitaminei K, (INR 2,0 până la 3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la tratament cu rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) peste valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent (pot fi observate valori individuale ale INR de până la 12), iar efectele asupra aPTT, inhibării activității factorului Xa și potențialului trombinic endogen au fost egale cu valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent.

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, pot fi utilizate activitatea anti-factor Xa, PiCT și Heptest, deoarece rezultatele acestor teste nu au fost influențate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (incluzând TP, aPTT, inhibarea activității factorului Xa și PTE) au reflectat numai efectul rivaroxaban.

Dacă se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, se poate utiliza măsurarea INR la  $C_{min}$  de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), deoarece rezultatele la acest test sunt influențate într-o mai mică măsură de rivaroxaban la acest moment de timp. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între warfarină și rivaroxaban.

#### 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 (*Hypericum perforatum*)) poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale rivaroxaban. Administrarea de inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul este monitorizat îndeaproape din punct de vedere al semnelor și simptomelor de tromboză.

#### 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), atorvastatină (substrat al CYP3A4 și gp-P) sau omeprazol (inhibitor de pompă de protoni). Rivaroxaban nu inhibă și nu induce nicio izoformă majoră CYP de tipul CYP3A4.

#### 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 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Siguranța și eficacitatea Xarelto la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Datorită potențialei toxicități asupra funcției de reproducere, riscului intrinsec de sângerare și a dovezilor cu privire la faptul că rivaroxaban traversează bariera fetoplacentară, Xarelto este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite apariția sarcinii în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

#### Alăptarea

Siguranța și eficacitatea Xarelto la femeile care alăptează nu au fost stabilite. 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 decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament.

#### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu rivaroxaban la om pentru evaluarea efectelor asupra fertilității. În cadrul unui studiu efectuat la masculi și femele de șobolan nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

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

Xarelto are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-a raportat apariția de sincopă (frecvență: mai puțin frecvente) și amețală (frecvență: frecvente) (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării rivaroxaban a fost evaluată în unsprezece studii de fază III care au inclus 32625 pacienți cărora li s-a administrat rivaroxaban (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1: Numărul de pacienți studiați, doza zilnică maximă și durata maximă a tratamentului în studiile de fază III**

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică maximă	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea tromboemboliei venoase la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	4556	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg	21 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	7750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un SCA	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent fie cu ASS sau ASS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni

\*Pacienți la care s-a administrat cel puțin o doză de rivaroxaban

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos). Hemoragiile raportate cel mai frecvent ( $\geq 4\%$ ) au fost epistaxisul (5,9 %) și hemoragia de tract gastro-intestinal (4,2 %). În total, s-au raportat evenimente adverse rezultate în urma tratamentului la aproximativ 67% dintre pacienții la care s-a administrat cel puțin o doză de rivaroxaban. Aproximativ 22% dintre pacienți au prezentat evenimente adverse considerate asociate tratamentului, în opinia investigatorilor. La pacienții tratați cu Xarelto 10 mg, supuși unei intervenții chirurgicale pentru substituția șoldului sau genunchiului și pacienții cu afecțiuni medicale internați, au apărut evenimente hemoragice la aproximativ 6,8% și respectiv 12,6% dintre pacienți, iar la aproximativ 5,9% și respectiv 2,1% dintre pacienți a apărut anemie. La pacienții tratați fie cu Xarelto 15 mg de două ori pe zi, urmat de 20 mg o dată pe zi, pentru tratamentul TVP sau EP, fie cu 20 mg o dată pe zi pentru prevenirea TVP și EP recurente, au apărut evenimente hemoragice la aproximativ 27,8% dintre pacienți, iar la aproximativ 2,2% dintre pacienți a apărut anemie. La pacienții tratați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, s-a raportat o frecvență a evenimentelor de tipul sângerărilor de orice natură sau severitate de 28 la 100 pacient-ani și o frecvență a evenimentelor de tipul anemiei de 2,5 la 100 pacient-ani. La pacienții tratați pentru prevenirea decesului de cauză cardiovasculară și a infarctului miocardic după un sindrom coronarian acut (SCA), s-a raportat o frecvență a evenimentelor de tipul sângerărilor de orice natură sau severitate cu o frecvență a evenimentelor de 22 la 100 pacient-ani. Anemia s-a raportat cu o frecvență a evenimentelor de 1,4 la 100 pacient-ani.

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse raportate la utilizarea Xarelto sunt prezentate în tabelul 2 de mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și de frecvență.



Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

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 ( $< 1/10000$ )

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

**Tabelul 2: Toate reacțiile adverse rezultate în urma tratamentului raportate la pacienții din studiile de fază III**

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitemie (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup>		
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
	Reacție alergică, dermatită alergică		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Amețeli, cefalee	Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă		
<b>Tulburări oculare</b>			
Hemoragie oculară (inclusiv hemoragie conjunctivală)			
<b>Tulburări cardiace</b>			
	Tahicardie		
<b>Tulburări vasculare</b>			
Hipotensiune arterială, hematom			
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Epistaxis, hemoptizie			
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
Gingivoragie Hemoragie la nivelul tractului gastro-intestinal (inclusiv rectoragie), dureri gastro-intestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup>	Xerostomie		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
	Funcții hepatice anormale	Icter	

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Prurit (incluzând cazuri mai puțin frecvente de prurit generalizat), erupție cutanată tranzitorie, echimoze, hemoragie cutanată și subcutanată	Urticarie		
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Durere la nivelul extremităților <sup>A</sup>	Hemartroză	Hemoragie musculară	Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie <sup>B</sup> ), insuficiență renală (inclusiv creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice) <sup>A</sup>			Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scăderea tonusului și energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat <sup>A</sup>	
<b>Investigații diagnostice</b>			
Creșterea valorilor transaminazelor	Creșterea valorilor bilirubinei, creșterea valorilor plasmatică ale fosfatazei alcaline <sup>A</sup> , creșterea LDH-ului <sup>A</sup> , creșterea valorilor lipazei <sup>A</sup> , creșterea valorilor amilazei <sup>A</sup> , creșterea valorilor GGT <sup>A</sup>	Creșterea valorilor bilirubinei conjugate (cu sau fără creșterea concomitentă a ALAT)	
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			
Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreții la nivelul plăgii <sup>A</sup>		Pseudoanevrism vascular <sup>C</sup>	

A: observate în cazul prevenției tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți cărora urmează să li se efectueze intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului

B: observate în cazul tratamentului TVP, EP și prevenirea recurenței foarte frecvent la femeile cu vârsta < 55 ani

C: observate ca fiind mai puțin frecvente în cazul prevenției evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un SCA (urmare a unei intervenții coronariene percutanate)

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datorită modului farmacologic de acțiune, folosirea Xarelto poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ascunsă din orice țesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele,

simptomele și severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 Controlul sângerării). În studiile clinice, hemoragii ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, gingivală, gastro-intestinale, genito urinar) și anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi importante pentru a detecta hemoragii oculte, pentru a fi astfel urmărite.

Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent ce influențează hemostaza (vezi Risc hemoragic de la pct. 4.4). Sângerarea menstruală poate fi intensificată și/sau prelungită. Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, amețeală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice datorate anemiei precum angina pectorală sau durerea precordială.

În urma administrării Xarelto s-au raportat complicații cunoscute secundare sângerării severe, cum este sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzate hipoperfuziei. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

#### Observații ulterioare punerii pe piață

Ulterior punerii pe piață s-au raportat următoarele reacții adverse în asociere temporală cu utilizarea Xarelto. Frecvența acestor reacții adverse raportate în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață nu poate fi estimată.

Tulburări ale sistemului imunitar: angioedem și edem alergic (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )).

Tulburări hepatobiliare: Colestază, Hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare) (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost foarte rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )).

Tulburări hematologice și limfatice: Trombocitopenie (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

## **4.9 Supradozaj**

S-au raportat cazuri rare de supradozaj până la 600 mg, fără complicații hemoragice sau alte reacții adverse. În cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatice medii.

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.

#### Controlul sângerării

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rivaroxaban are valori de aproximativ 5 - 13 ore (vezi pct. 5.2). Metodele de control trebuie adaptate în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat tratament simptomatic după cum este necesar, precum compresie mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostază chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituție de lichide sau tratament de susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritrocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.

În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui antidot procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandarea este bazată, de asemenea, 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. În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în probleme de coagulare (vezi pct. 5.1).

Nu este de așteptat ca sulfatul de protamină și vitamina K să influențeze activitatea anticoagulantă a rivaroxaban. Există o experiență limitată cu acid tranexamic și nu există experiență cu acid aminocaproic și aprotinină la persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Nu există nici justificare științifică cu privire la beneficii și nici experiență cu privire la utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Datorită legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori direcți ai factorului Xa, codul ATC: B01AF01

#### 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 plasmatică (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 cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru tratamentul TVP și EP și prevenirea recurenței TVP și a EP, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 17 - 32 s la administrarea a 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi și în intervalul 15 - 30 s la administrarea de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. La minime (8-16 ore după administrarea comprimatului), de 15 mg de două ori pe zi cele 5 / 95 percentile au variat între 14 - 24 s și la 20 mg o dată pe zi (18-30 ore după administrarea comprimatului), între 13 - 20 s.

La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, cele 5/95 centile pentru TP (Neoplastin) la 1 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 14 - 40 s la pacienții tratați cu 20 mg o dată pe zi și în intervalul 10 - 50 s la pacienții cu insuficiență renală moderată tratați cu 15 mg o dată pe zi. La minime (16-36 de ore după administrarea comprimatului) 20 mg o dată pe zi cele 5 / 95 centile au variat la pacienții tratați între 12 - 26 s și la pacienții cu insuficiență renală moderată tratați cu 15 mg o dată pe zi între 12 - 26 s.

Într-un studiu clinic farmacologic, de inversare a farmacodinamicii rivaroxaban la subiecții adulți sănătoși (n=22), au fost evaluate efectele dozelor unice (50UI/kg) a două tipuri diferite de CCP (concentrat de complex protrombinic), un concentrat de 3 factori (Factorii II, IX și X) și un concentrat de 4 factori (Factorii II, VII, IX și X). CCP-factor 3 a redus valorile medii ale TP cu Neoplastin cu aproximativ 1,0 secunde într-un interval de 30 de minute, comparativ cu reducerile de aproximativ 3,5 secunde observate cu CCP-factor 4. În contrast, CCP-factor 3 a avut un efect global mai important și mai rapid de inversare în generarea trombinei endogene, față de CCP-factor 4 (vezi pct. 4.9).

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

rivaroxaban în practica clinică. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin utilizarea testelor anti-factor Xa cantitative calibrate (vezi pct. 5.2).

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară*

Programul clinic pentru Xarelto a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea Xarelto pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară.

În studiul pivot dublu-orb ROCKET AF, 14264 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie Xarelto 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min), fie warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0). Valoarea mediană a timpului în care pacienții s-au aflat în tratament a fost de 19 luni, iar durata globală a tratamentului a fost de până la 41 luni.

Un procent de 34,9% dintre pacienți au fost tratați cu acid acetilsalicilic, iar 11,4% au fost tratați cu antiaritmice de clasa III, inclusiv amiodaronă.

Acțiunea Xarelto nu a fost mai redusă comparativ cu cea a warfarinei pentru criteriul final principal de evaluare a apariției accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice non-SNC. În populația per-protocol aflată sub tratament, accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică au apărut la 188 de pacienți pe rivaroxaban (1,71% pe an) și 241 pe warfarină (2,16% pe an) (HR 0,79; 95% CI, 0,66 la 0,96; P <0,001 pentru non-inferioritate). Dintre toți pacienții randomizați analizați în conformitate cu ITT, evenimentele primare au avut loc la 269 cu rivaroxaban (2,12% pe an) și 306 cu warfarină (2,42% pe an) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 - 1,03; P <0,001 pentru non-inferioritate; P = 0,117 pentru superioritate). Rezultate pentru obiective finale secundare, testate în ordine ierarhică în cadrul analizei ITT, sunt afișate în Tabelul 3.

Dintre pacienții din grupul warfarină, valorile INR au fost în intervalul terapeutic (2,0-3,0), o medie de 55% din timp (în medie, 58%; gama intercuartilic, 43 - 71). Efectul de rivaroxaban nu diferă pe intervalul de nivel al centrului de TTR (timpul în Gama INR țintă de 2,0 - 3,0) în trimestre la fel de mici și mijlocii (P = 0,74 pentru interacțiune). În cea mai mare quartile-urile aferente în funcție de centru, raportul de risc cu rivaroxaban, comparativ cu warfarina a fost 0,74 (95% CI, 0,49 - 1,12).

Ratele de incidență pentru obiectivul principal de siguranță (evenimente hemoragice majore și non-majore semnificative din punct de vedere clinic) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament (vezi Tabelul 4).

**Tabelul 3: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III ROCKET AF**

• Populația studiului	• Analize ITT de eficacitate la pacienții cu fibrilație atrială non valvulară		
Dozele tratamentului	Xarelto 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată)  Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0) Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Riscul relativ (IC 95%) valoarea-p, test de superioritate
Accident vascular cerebral și embolie sistemică non-SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC și deces de cauză vasculară	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC, deces de cauză vasculară și infarct miocardic	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Accident vascular cerebral	253 (1,99)	281 (222)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolie sistemică non-SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarct miocardic	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

**Tabelul 4: Rezultatele de siguranță din studiul de fază III ROCKET AF**

• Populația studiului	• Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară <sup>a)</sup>		
Dozele tratamentului	Xarelto 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată)	Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0)	Riscul relativ (IC 95%) valoarea-p
	Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	
Evenimente hemoragice majore și non-majore relevante din punct de vedere clinic	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Evenimente hemoragice majore	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Deces datorat hemoragiei*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Sângerare la nivelul unui organ vital*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemoragie intracraniană*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Scădere a hemoglobinei*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfuzia a 2 sau mai multe unități de masă eritrocitară sânge integral*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Evenimente hemoragice non-majore relevante din punct de vedere clinic	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Alte cauze de deces	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Populația pentru analiza siguranței, în tratament

\* Semnificativ nominal

În plus față de studiul clinic de fază III ROCKET AF, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, de cohortă, cu un singur braț, post-autorizare, observațional (XANTUS), cu adjudecarea rezultatelor centrală, inclusiv evenimente tromboembolice și sângerări majore. Au fost înrolați 6.785 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice a sistemului nervos non-central (SNC) în condiții reale.

Valoarea medie a CHADS<sub>2</sub> și scorurile HAS-BLED au fost atât de 2,0 în XANTUS, comparativ cu o medie a scorurilor CHADS<sub>2</sub> și HAS-BLED de 3,5 și respectiv 2,8 în ROCKET AF.

Sângerări majore au apărut la 2,1 pe 100 pacienți/ani. A fost raportată hemoragie letală la 0,2 pe 100 pacienți/ani și hemoragie intracraniană la 0,4 pe 100 pacienți/ani. Accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC au fost înregistrate la 0,8 pe 100 pacienți/ani.

Aceste observații în condiții reale sunt în concordanță și sprijină profilul de siguranță stabilit în această indicație.

#### Pacienții supuși cardioversiei

Un studiu explorator, multicentric, prospectiv, randomizat, deschis, cu evaluare externă mascată (X-VERT) a fost condus la 1.504 de pacienți (tratați anterior cu anticoagulant oral sau pacienți naivi) cu fibrilație atrială non-valvulară, programați pentru cardioversie, pentru a compara rivaroxaban cu AVK în doză ajustată (randomizare 2:1), pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare. A fost implementată strategia de cardioversie ghidată prin ETE (cu 1-5 zile de tratament anterior) sau strategia de cardioversie convențională (cu cel puțin 3 săptămâni de tratament anterior). Obiectivul principal de eficacitate (AVC de toate cauzele, atac ischemic tranzitoriu, embolie sistemică non-SNC, infarct miocardic și moarte de cauză cardiovasculară) s-a produs la 5 pacienți (0,5%) din grupul rivaroxaban (n=978) și la 5 pacienți (1,0%) din grupul AVK (n=492; RR 0,50, IC 95% 0,15-1,73; populația ITT modificată). Obiectivul principal de siguranță (hemoragia majoră) s-a produs la 6 (0,6%) și la 4 (0,8%) pacienți din grupul rivaroxaban (n=988), respectiv din grupul AVK (n=499) (RR0,76; IC 95% 0,21-2,67; populația evaluată pentru siguranță). Acest studiu explorator a demonstrat eficacitate și siguranță comparabile între grupurile de tratament cu rivaroxaban și AVK, în cardioversie.

#### *Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP*

Programul clinic pentru Xarelto a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea Xarelto pentru tratamentul inițial și de lungă durată al TVP acute și EP și prevenirea recurenței.

Au fost studiați mai mult de 9400 pacienți în trei studii clinice de fază III, randomizate, controlate (studiul Einstein DVT, Einstein PE și studiul Einstein Extension) și suplimentar a fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor Einstein DVT și Einstein PE. Durata globală combinată a tratamentului, în ambele studii, a fost de până la 21 luni.

În studiul Einstein DVT au fost studiați 3449 pacienți cu TVP acută pentru tratamentul TVP și prevenirea recurenței TVP și a EP (pacienții care s-au prezentat cu EP simptomatică au fost excluși din acest studiu). Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de opinia clinică a investigatorului.

Pentru tratamentul inițial de 3 săptămâni al TVP acute s-au administrat 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi. În continuare s-au administrat 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi.

În Einstein PE au fost studiați 4832 pacienți cu EP acută pentru tratamentul EP și prevenția recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de evaluarea clinică a investigatorului.

Pentru tratamentul inițial al EP acute au fost administrate 15 mg rivaroxaban de două ori pe zi timp de trei săptămâni. Acesta a fost continuat cu 20 mg rivaroxaban o dată pe zi.

Atât pentru studiul Einstein DVT, cât și pentru Einstein PE, schema de tratament a medicamentului comparator a constat în administrarea de enoxaparină timp de cel puțin 5 zile în asocieră cu un antagonist al vitaminei K, până ce valorile TP/INR s-au situat în intervalul terapeutic ( $\geq 2,0$ ). Tratamentul a fost continuat cu o doză de antagonist al vitaminei K ajustată în vederea menținerii valorilor TP/INR în intervalul terapeutic de 2,0 până la 3,0.

În studiul Einstein Extension au fost studiați 1197 pacienți cu TVP sau EP pentru prevenirea recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost pentru o perioadă suplimentară de 6 sau 12 luni la pacienții care au terminat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcție de opinia clinică a investigatorului. Xarelto 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Toate studiile de fază III au utilizat aceleași rezultate (principal și secundar) de eficacitate predefinite. Rezultatul principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită ca fiind compusă din TVP recurentă sau EP letală sau non-letală. Rezultatul secundar de eficacitate a fost definit ca fiind compus din TVP recurentă, EP non-letală și mortalitate din orice cauză.

În studiul Einstein DVT (vezi Tabelul 5), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al rezultatului primar de eficacitate ( $p < 0,0001$  (testul de non-inferioritate); risc relativ: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (testul de superioritate)). Beneficiul clinic net prespecificat (rezultatul principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un risc relativ de 0,67



((Î 95% = 0,47 - 0,95), valoarea-p nominală  $p = 0,027$ ) în favoarea rivaroxaban. Valorile INR-ului au fost în intervalul terapeutic, o medie de 60,3% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 189 de zile, și 55,4%, 60,1%, și 62,8% din timp în 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupuri cu durată destinată. În grupul cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în Gama INR țintă de 2,0 - 3,0), în mod egal mărimea tertilelor mijlocii și incidența TEV recurentă ( $P = 0,932$  pentru interacțiune). În cea mai mare terțilă în funcție de centru, raportul de risc cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (Î 95%, 0,35 - 1,35).

Ratele de incidență pentru obiectivul final principal de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic), precum și pentru rezultatul secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament.

**Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate și siguranță din studiul de fază III Einstein DVT**

Populația studiului	3449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică	
Dozele și durata tratamentului	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1731	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1718
TEV recurentă simptomatică*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recurentă simptomatică	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recurentă simptomatică	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP și TVP simptomatice	1 (0,1%)	0
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemoragie majoră sau relevantă din punct de vedere clinic	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Evenimente hemoragice majore	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile suprapusă și urmată de AVK

\*  $p < 0,0001$  (non-inferioritate pentru un risc relativ premenționat de 2,0); riscul relativ: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (superioritate)

În studiul Einstein PE (vezi Tabelul 6) s-a demonstrat că acțiunea rivaroxaban nu este mai redusă față de enoxaparină/AVK din punct de vedere al obiectivului primar de eficacitate ( $p = 0,0026$  (testul de non-inferioritate); risc relativ: 1,123 (0,749 - 1,684). Beneficiul clinic net prespecificat (rezultatul principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un risc relativ de 0,849 ((Î 95% = 0,633 - 1,139), valoarea-p nominală  $p = 0,275$ ). Valorile INR-ului au fost în intervalul terapeutic, o medie de 63% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 215 de zile, și 57%, 62%, și 65% din timp în 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupuri cu durată stabilită. În grupul cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în Gama INR țintă de 2,0 - 3,0), în mod egal mărimea tertilelor mijlocii și incidența TEV recurentă ( $P = 0,082$  pentru interacțiune). În cea mai mare terțilă în funcție de centru, raportul de risc cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (Î 95%, 0,277 - 1,484).

Ratele de incidență pentru obiectivul principal de siguranță (evenimente hemoragice majore sau relevante din punct de vedere clinic), au fost ușor mai scăzute pentru grupul de tratament cu rivaroxaban (10,3% (249/2412) decât pentru grupul de tratament enoxaparină/AVK (11,4% (274/2405). Incidența pentru obiectivul secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore) a fost mai scăzută pentru grupul de tratament cu rivaroxaban (1,1% (26/2412) decât pentru grupul de tratament enoxaparină/AVK (2,2% (52/2405) cu un risc relativ de 0,493 (Î 95%, 0,308 - 0,789).

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate și siguranță din studiul de fază III Einstein PE**

Populația studiului	4832 pacienți cu o EP acută simptomatică	
Dozele și durata tratamentului	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2419	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2413
TEV recurentă simptomatică*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recurentă simptomatică	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recurentă simptomatică	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP și TVP simptomatice	0	2 (<0,1%)
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemoragie majoră sau relevantă din punct de vedere clinic	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Evenimente hemoragice majore	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile suprapusă și urmată de AVK

\*  $p < 0,0026$  (non-inferioritate pentru un risc relativ premenționat de 2,0); riscul relativ: 1,123 (0,749 - 1,684)

A fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor Einstein DVT și Einstein PE (vezi tabelul 7)

**Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate și siguranță din analiza comună studiilor de fază III Einstein TVP și Einstein PE**

Populația studiului	8281 pacienți cu o TVP sau EP acută simptomatică	
Dozele și durata tratamentului	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4150	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4131
TEV recurentă simptomatică*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recurentă simptomatică	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recurentă simptomatică	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP și TVP simptomatice	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemoragie majoră sau relevantă din punct de vedere clinic	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Evenimente hemoragice majore	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile suprapusă și urmată de AVK

\*  $p < 0,0001$  (non-inferioritate pentru un risc relativ premenționat de 1,75); riscul relativ: 0,886 (0,661 - 1,186)

Beneficiul clinic net prespecificat (obiectivul principal de eficacitate plus evenimentele hemoragice majore) ale analizei comune a raportat un risc relativ premenționat de 0,771 ((Î 95%, 0,614 – 0,967), valoarea nominală pentru  $p = 0,0244$ ).

În studiul Einstein Extension (vezi Tabelul 8) rivaroxaban a fost superior placebo în ceea ce privește obiectivul final principal și secundar de siguranță. Pentru rezultatul principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a existat o rată de incidență nesemnificativ mai crescută numeric pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. Obiectivul final secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic) a evidențiat rate mai crescute pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo.

**Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate și siguranță din studiul de fază III Einstein Extension**

Populația studiului	1197 pacienți cu tratament continuu și prevenirea tromboemboliei venoase recurente	
Dozele și durata tratamentului	Xarelto <sup>a)</sup> 6 sau 12 luni N = 602	Placebo 6 sau 12 luni N = 594
TEV recurentă simptomatică*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurentă simptomatică	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurentă simptomatică	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Evenimente hemoragice majore	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemoragie majoră și non-majoră relevantă din punct de vedere clinic	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

\*  $p < 0,0001$  (superioritate); riscul relativ: 0,185 (0,087 - 0,393)

În plus față de programul de fază III EINSTEIN, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, observational, de cohortă (XALIA) cu adjudecarea rezultatelor centrală, inclusiv rezultatul TEV recurente, hemoragii majore și deces. Au fost înrolați 5.142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban, comparativ cu terapia anticoagulantă standard, de îngrijire în condiții reale. Ratele de sângerare majoră, TEV recurente și mortalității de toate cauzele pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5. Riscul relativ comparativ rivaroxaban și standardul de îngrijire a fost ajustat pentru a ține seama de diferențele dintre caracteristicile de bază ale pacientului, inclusiv de vârstă, cancer și insuficiența renală. Riscul relativ ajustat pentru sângerările majore, TEV recurente și decesele de toate cauzele au fost 0,77 (95% ÎI 0,40-1,50), 0,91 (95% ÎI 0,54-1,54) și respectiv 0,51 (95% ÎI 0,24-1,07).

Aceste observații în condiții reale sunt în concordanță și sprijină profilul de siguranță stabilit în această indicație.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xarelto la toate subgrupurile de copii și adolescenți pentru tratamentul evenimentelor tromboembolice. Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rivaroxaban la toate subgrupurile de copii și adolescenți pentru prevenția evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Rivaroxaban se absoarbe rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) se ating după 2 - 4 ore de la administrarea comprimatului.

În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbția este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 - 100%) pentru comprimatul la doza de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiții de repaus alimentar/după consumul de alimente. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau  $C_{max}$  ale rivaroxaban, la doza de 2,5 mg și 10 mg.

Datorită ratei reduse de absorbție, pentru comprimatul de 20 mg s-a stabilit o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală de 66% în condiții de repaus alimentar. Când comprimatele de Xarelto 20 mg se administrează cu alimente s-au observat creșteri ale valorilor medii ale ASC de 39% la compararea cu administrarea comprimatului în condiții de repaus alimentar, indicând o absorbție completă și o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală crescută. Xarelto 15 mg și 20 mg se administrează în timpul mesei (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ lineară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi în condiții de repaus alimentar. La administrarea după consumul de alimente, comprimatele de Xarelto 10 mg, 15 mg și 20 mg au evidențiat proporționalitate cu doza. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută și rată de absorbție scăzută, pe măsură ce doza este crescută. Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variație, CV %) se situează în intervalul 30% - 40%.

Absorbția rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastro-intestinal. S-au raportat scăderi de 29% și 56% ale valorilor ASC și  $C_{max}$  la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în partea proximală a intestinului subțire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de comprimate.

Expunerea este și mai redusă la eliberarea rivaroxaban în partea distală a intestinului subțire sau în partea ascendentă a colonului. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal față de stomac, deoarece aceasta poate determina o absorbție scăzută și o expunere la rivaroxaban corelată.

Biodisponibilitatea (ASC și  $C_{max}$ ) a fost comparabilă la administrarea de rivaroxaban 20 mg pe cale orală, sub formă de comprimat zdrobit, amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă administrată prin intermediul unui tub gastric, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al rivaroxabanului, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile și pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

### 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 morfolinonice 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 o substanță 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, eliminarea este limitată de viteza de absorbție. Eliminarea din plasmă a rivaroxaban are loc cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 5 până la 9 ore la indivizii tineri și cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11 până la 13 ore la vârstnici.

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Sex*

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

### *Pacienți vârstnici*

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.

### *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 cauzaziene, afro-americane, 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, incluzând pacienții cirofici cu clasa Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3).

### *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 (15-29 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).

### Date de farmacocinetică la pacienți

La pacienții care primesc rivaroxaban pentru tratamentul TVP acute, 20 mg o dată pe zi, concentrația medie geometrică (90% interval de predicție) 2 -4 ore și la aproximativ 24 ore după administrarea dozei (reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în timpul intervalului dintre doze) a fost de 215 (22- 535 ) și respectiv 32 (6 - 239)  $\mu\text{g} / \text{l}$ .

### 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). Relația dintre concentrația de rivaroxaban și activitatea factorului Xa a fost descrisă cel mai bine prin modelul  $E_{\text{max}}$ . 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 µg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II și III au corespuns datelelor stabilite la subiecții sănătoși.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **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, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea juvenilă.

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.

Nu s-au observat efecte asupra fertilității masculilor sau femelelor la șobolani. 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 embrio-fetală (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 fier (E172).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada 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/fole de aluminiu sau blistere conținând 10, 14, 28, 42 sau 98 comprimate filmate sau blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate în cutii a 10 x 1, 100 x 1 sau ambalaje multiple conținând 100 (10 cutii cu 10 x1) comprimate filmate.

Flacoane din PEÎD cu capac cu filet din polipropilenă conținând 100 comprimate filmate.

Portofel din carton cu blistere din PP/fole de aluminiu conținând 42 comprimate filmate Xarelto 15 mg și 7 comprimate filmate Xarelto 20 mg (pachet de inițiere a terapiei).

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/040 .

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 30 Septembrie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Mai 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu> și pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse. NUMAI pentru medicamentele care fac obiectul unei monitorizări suplimentare.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xarelto 20 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 21,76 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate de culoare maro-roșu, rotunde, biconvexe (cu diametru de 6 mm, raza arcului de cerc de 9 mm), imprimate transversal cu sigla BAYER pe una din fețe și cu „20” și un triunghi pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta  $\geq 75$  ani, diabetul zaharat, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu în antecedente.

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și emboliei pulmonare (EP), și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți. (Vezi pct.4.4. pentru pacienții cu EP instabili hemodinamic).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

*Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice*

Doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi, care este, de asemenea, doza maximă recomandată.

Tratamentul cu Xarelto trebuie continuat pe termen lung dacă beneficiul prevenirii accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice depășește riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

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 recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.



### *Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP*

Doza recomandată pentru tratamentul inițial al TVP acute sau EP este de 15 mg de două ori pe zi în primele trei săptămâni, iar apoi de 20 mg o dată pe zi pentru continuarea tratamentului și prevenirea recurenței TVP și a EP, după cum se indică în tabelul de mai jos.

	Schema de tratament	Doza zilnică maximă
Zilele 1 - 21	15 mg de două ori pe zi	30 mg
Începând cu ziua 22	20 mg o dată pe zi	20 mg

Pentru a sprijini trecerea de la doza de 15 mg la doza de 20 mg după ziua 21, pentru tratamentul TVP/EP, este disponibil un pachet Xarelto de inițiere a terapiei pentru primele 4 săptămâni (vezi pct. 6.5).

Durata terapiei trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiilor tratamentului comparativ cu riscul de sângerare (vezi pct. 4.4). Durata scurtă a tratamentului (cel puțin 3 luni) trebuie să se bazeze pe factori de risc tranzitorii (de exemplu, intervenții chirurgicale recente, traumatisme, imobilizare) și duratele mai lungi trebuie să se bazeze pe factori de risc permanenți sau TVP idiopatică sau EP.

Dacă este omisă o doză în timpul fazei de tratament cu 15 mg de două ori pe zi (zilele 1 - 21), pacientul trebuie să ia imediat Xarelto pentru a se asigura administrarea a 30 mg de Xarelto pe zi. În acest caz pot fi luate concomitent două comprimate de 15 mg. Pacientul trebuie să continue în ziua următoare administrarea dozei obișnuite de 15 mg de două ori pe zi, conform recomandărilor.

Dacă este omisă o doză în timpul fazei de tratament cu administrare o dată pe zi (începând cu ziua 22), pacientul trebuie să ia imediat Xarelto și apoi să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

### *Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Xarelto*

La pacienții tratați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Xarelto când valoarea International Normalized Ratio (INR) este  $\leq 3,0$ .

La pacienții tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP, tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Xarelto când valoarea INR este  $\leq 2,5$ .

La trecerea pacienților de la AVK la Xarelto, valorile INR vor fi fals crescute după administrarea Xarelto. Determinarea INR nu este o metoda validată de măsurare a activității anticoagulante a Xarelto și, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

### *Trecerea de la Xarelto la antagoniști ai vitaminei K (AVK)*

Pe parcursul trecerii de la Xarelto la AVK există posibilitatea ca activitatea anticoagulantă să fie neadecvată. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure existența unei activități anticoagulante adecvate. Trebuie reținut că Xarelto poate contribui la o valoare crescută a INR.

La pacienții la care se face trecerea de la Xarelto la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este  $\geq 2,0$ . În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR. În perioada în care pacienților li se administrează Xarelto concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea dozei următoare de Xarelto. La întreruperea administrării Xarelto, testarea valorii INR, care în acest caz va reflecta realitatea, se poate efectua după cel puțin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 și 5.2).

### *Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Xarelto*

La pacienții cărora li se administrează un anticoagulant parenteral, întrerupeți administrarea anticoagulantului parenteral și începeți administrarea Xarelto cu 0 până la 2 ore înaintea momentului în care următoarea administrare de medicament pe cale parenterală programată (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică) ar trebui efectuată sau la momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparină nefracționată administrată intravenos).

### *Trecerea de la Xarelto la anticoagulante administrate parenteral*

Prima doză de anticoagulant administrat pe cale parenterală se administrează la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Xarelto.

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

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 (de 1,6 ori în medie) 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).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) se aplică următoarele recomandări privind dozele:

- Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).
- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP: pacienții trebuie tratați cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi. Dacă riscul de sângerare evaluat la pacienți depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi. Recomandarea de utilizare a 15 mg se bazează pe modelul FC și nu a fost evaluat în acest studiu clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min) (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Xarelto este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cirofici cu clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3 și 5.2).

#### *Pacienți vârstnici*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Greutate corporală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Diferențe legate de sex*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Xarelto la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. De aceea, Xarelto nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

#### *Pacienții supuși cardioversiei*

Xarelto poate fi inițiat sau continuat la pacienții care necesită cardioversie.

Pentru cardioversia ghidată prin echocardiografie transesofagiană (ETE) la pacienții netratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu Xarelto ar trebui început cu cel puțin 4 ore înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi pct. 5.1 și 5.2). **Pentru toți pacienții**, confirmarea că administrarea medicamentului Xarelto la pacient s-a realizat conform prescripției, trebuie verificată înainte de cardioversie. Deciziile de inițiere și de continuare a tratamentului trebuie să ia în considerare ghidurile existente de recomandare a tratamentului cu anticoagulante la pacienții supuși cardioversiei.

### Mod de administrare

Administare orală.

Comprimetele trebuie luate în timpul mesei (vezi pct. 5.2)

La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul Xarelto poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală. După administrarea comprimatelor filmate Xarelto de 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimente.

Comprimatul Xarelto zdrobit poate fi administrat prin tuburi gastrice. Trebuie confirmată poziționarea gastrică a tubului înaintea administrării Xarelto. Comprimatul zdrobit trebuie administrat amestecat într-o cantitate mică de apă, prin tubul gastric, după care trebuie administrată apă în continuare. După administrarea comprimatelor filmate Xarelto de 15 mg sau 20 mg, zdrobite, doza trebuie urmată imediat de hrănire enterală (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau situație considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerarea gastro-intestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalități vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

Tratament concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, delteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparina, etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2) sau când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial (vezi pct. 4.5).

Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cirofici cu clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 5.2).

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă supravegherea din punct de vedere clinic, conform practicii referitoare la medicamentele anticoagulante, pe toată durata perioadei de tratament.

#### Risc hemoragic

Similar utilizării altor anticoagulante, pacienții care utilizează Xarelto trebuie monitorizați cu atenție pentru semnele de sângerare. Se recomandă să fie utilizat cu precauție în condiții cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Xarelto trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă.

În studiile clinice au fost observate hemoragiile ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei / hematocritului ar putea fi de valoare pentru a detecta hemoragiile oculte adecvat pentru a fi astfel urmărite.

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 și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8).

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

Cu toate că tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizare de rutină la expunere, în situații excepționale când cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de ex. supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență, poate fi utilă măsurarea concentrației de rivaroxaban cu o determinare calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), determinând creșterea riscului de sângerare. Xarelto trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance al creatininei 15 - 29 ml/min. Nu se recomandă utilizarea medicamentului la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min. (vezi pct. 4.2 și 5.2). Xarelto trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală tratați concomitent cu alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

#### 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 (de 2,6 ori în medie), care pot determina creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.5).

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. Pentru pacienții cu risc de boală ulceroasă gastro-intestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5).

#### Alți factori de risc hemoragic

Similar utilizării altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:

- sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- alte afecțiuni gastro-intestinale fără boală ulceroasă gastro-intestinală activă, care pot determina complicații hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

#### Pacienți cu proteze valvulare

Siguranța și eficacitatea Xarelto nu au fost studiate la pacienți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evidențieze că Xarelto 20 mg (15 mg la pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă) oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea Xarelto la acești pacienți.

#### Pacienții cu EP instabili hemodinamic sau pacienții care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Xarelto nu este recomandat ca și alternativă la heparina nefracționată în cazul pacienților cu embolie pulmonară care sunt instabili hemodinamic sau care pot beneficia de tromboliză sau embolectomie pulmonară, deoarece siguranța și eficacitatea Xarelto nu a fost stabilită în aceste situații clinice.

#### Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie prelungită sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale a demeure, sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi de asemenea crescut, prin puncția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru

identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de ex. senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potențialul beneficiu raportat la risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie. Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea de rivaroxaban 20 mg.

Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

Pe baza caracteristicilor generale FC, pentru înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2 x timpul de înjumătățire plasmatică, de exemplu cel puțin 18 ore la pacienții tineri și 26 ore la pacienții vârstnici de la ultima administrare de rivaroxaban (vezi pct. 5.2). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban.

Dacă se produce puncția traumatică, administrarea de rivaroxaban trebuie amânată timp de 24 de ore.

#### Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea Xarelto 20 mg cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului.

Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea Xarelto trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza, conform aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2).

#### Pacienți vârstnici

Înaintarea în vârstă poate duce la creșterea riscului hemoragic (vezi pct. 5.2).

#### Informații cu privire la excipienți

Xarelto conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la 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 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. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

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.

La subiecții cu insuficiență renală ușoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$  pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. La subiecții cu insuficiență renală moderată, eritromicina a determina o creștere de 2,0 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$  pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. Efectul eritromicinei este suplimentar celui cauzat de insuficiența renală (vezi pct. 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), care este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban și o creștere de 1,3 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$ . Această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu rivaroxaban datorită datelor clinice limitate existente pentru dronedaronă.

#### 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 niciun 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. 4.3 și 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 (15 mg) 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 cu rivaroxaban (15 mg), 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).

#### Warfarină

Trecerea pacienților de la tratament cu warfarină, antagonist al vitaminei K, (INR 2,0 până la 3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la tratament cu rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) peste valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent (pot fi observate valori individuale ale INR de până la 12), iar efectele asupra aPTT, inhibării activității factorului Xa și potențialului trombinic endogen au fost egale cu valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent.

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, pot fi utilizate activitatea anti-factor Xa, PiCT și Heptest, deoarece rezultatele acestor teste nu au fost influențate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (incluzând TP, aPTT, inhibarea activității factorului Xa și PTE) au reflectat numai efectul rivaroxabanului.

Dacă se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, se poate utiliza măsurarea INR la  $C_{min}$  de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxabanului), deoarece rezultatele la acest test sunt influențate într-o mică măsură de rivaroxaban la acest moment de timp.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între warfarină și rivaroxaban.

#### 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 (*Hypericum perforatum*)) poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatiche ale rivaroxaban. Administrarea de inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul este monitorizat îndeaproape din punct de vedere al semnelor și simptomelor de tromboză.

#### 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), atorvastatină (substrat al CYP3A4 și gp-P) sau omeprazol (inhibitor de pompă de protoni). Rivaroxaban nu inhibă și nu induce nicio formă izoformă majoră CYP de tipul CYP3A4.

#### 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 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Siguranța și eficacitatea Xarelto la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice 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 la vârsta fertilă trebuie să evite apariția sarcinii în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

#### Alăptarea

Siguranța și eficacitatea Xarelto la femeile care alăptează nu au fost stabilite. 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 decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament.

#### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu rivaroxaban la om pentru evaluarea efectelor asupra fertilității. În cadrul unui studiu efectuat la masculi și femele de șobolan, nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

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

Xarelto are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-a raportat apariția de sincopă (frecvență: mai puțin frecvente) și amețală (frecvență: frecvente) (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării rivaroxaban a fost evaluată în unsprezece studii de fază III care au inclus 32625 pacienți cărora li s-a administrat rivaroxaban (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1: Numărul de pacienți studiați, doza zilnică maximă și durata maximă a tratamentului în studiile de fază III**

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică maximă	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea tromboemboliei venoase la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul TVP , EP și prevenirea recurenței	4556	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg	21 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	7750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent fie cu ASS sau ASS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni

\*Pacienți la care s-a administrat cel puțin o doză de rivaroxaban

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos). Hemoragiile raportate cel mai frecvent ( $\geq 4\%$ ) au fost epistaxisul (5,9 %) și hemoragia de tract gastro-intestinal (4,2 %). În total, s-au raportat evenimente adverse rezultate în urma tratamentului la aproximativ 67% dintre pacienții la care s-a administrat cel puțin o doză de rivaroxaban. Aproximativ 22% dintre pacienți au prezentat evenimente adverse considerate asociate tratamentului, în opinia investigatorilor. La pacienții tratați cu Xarelto 10 mg, supuși unei intervenții chirurgicale pentru substituția șoldului sau genunchiului și pacienții cu afecțiuni medicale internați, au apărut evenimente hemoragice la aproximativ 6,8% dintre pacienți, iar la aproximativ 5,9% și respectiv 2,1% dintre pacienți a apărut anemie. La pacienții tratați fie cu Xarelto 15 mg de două ori pe zi, urmat de 20 mg o dată pe zi, pentru tratamentul TVP sau EP, fie cu 20 mg o dată pe zi pentru prevenirea TVP și EP recurente, au apărut evenimente hemoragice la aproximativ 27,8% dintre pacienți, iar la aproximativ 2,2% dintre pacienți a apărut anemie. La pacienții tratați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, s-a raportat o frecvență a evenimentelor de tipul sângerărilor de orice natură sau severitate de 28 la 100 pacient-ani și o frecvență a evenimentelor de tipul anemiei de 2,5 la 100 pacient-ani. La pacienții tratați pentru prevenirea decesului de cauză cardiovasculară și a infarctului miocardic după un sindrom coronarian acut (SCA), s-a raportat o frecvență a evenimentelor de tipul sângerărilor de orice natură sau severitate cu o frecvență a evenimentelor de 22 la 100 pacient-ani. Anemia s-a raportat cu o frecvență a evenimentelor de 1,4 la 100 pacient-ani.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse raportate la utilizarea Xarelto sunt prezentate în tabelul 2 de mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și de frecvență.



Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

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 ( $< 1/10000$ )

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

**Tabelul 2: Toate reacțiile adverse rezultate în urma tratamentului raportate la pacienții din studiile de fază III**

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitemie (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup>		
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
	Reacție alergică, dermatită alergică		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Amețeli, cefalee	Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă		
<b>Tulburări oculare</b>			
Hemoragie oculară (inclusiv hemoragie conjunctivală)			
<b>Tulburări cardiace</b>			
	Tahicardie		
<b>Tulburări vasculare</b>			
Hipotensiune arterială, hematom			
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Epistaxis, hemoptizie			
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
Gingivoragie, Hemoragie la nivelul tractului gastro-intestinal (inclusiv rectoragie), dureri gastro-intestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup>	Xerostomie		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
	Funcții hepatice anormale	Icter	

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Prurit (incluzând cazuri mai puțin frecvente de prurit generalizat), erupție cutanată tranzitorie, echimoză, hemoragie cutanată și subcutanată	Urticarie		
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Durere la nivelul extremităților <sup>A</sup>	Hemartroză	Hemoragie musculară	Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie <sup>B</sup> ), insuficiență renală (inclusiv creșterea creatininei plasmaticе, creșterea ureei serice) <sup>A</sup>			Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scăderea tonusului și energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat <sup>A</sup>	
<b>Investigații diagnostice</b>			
Creșterea valorilor transaminazelor	Creșterea valorilor bilirubinei, creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline <sup>A</sup> , creșterea LDH-ului <sup>A</sup> , creșterea valorilor lipazei <sup>A</sup> , creșterea valorilor amilazei <sup>A</sup> , creșterea valorilor GGT <sup>A</sup>	Creșterea valorilor bilirubinei conjugate (cu sau fără creșterea concomitentă a ALAT)	
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			
Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreții la nivelul plăgii <sup>A</sup>		Pseudoanevrism vascular <sup>C</sup>	

A: observate în cazul prevenției tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți cărora urmează să li se efectueze intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului

B: observate în cazul tratamentului TVP, EP și prevenirea recurenței ca fiind foarte frecvente la femeile < 55 ani

C: observate ca fiind mai puțin frecvente în cazul prevenției evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un SCA (urmare a unei intervenții coronariene percutanate)

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datorită modului farmacologic de acțiune, folosirea Xarelto poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ascunsă din orice țesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele,

simptomele și severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 Controlul sângerării). În studiile clinice hemoragii ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, gingivală, gastro-intestinale, genito urinar) și anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei / hematocritului ar putea fi importantă pentru a detecta hemoragii oculte, pentru a fi astfel urmărite.

Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent ce influențează hemostaza (vezi Risc hemoragic de la pct. 4.4). Sângerarea menstruală poate fi intensificată și/sau prelungită. Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, amețeală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice datorate anemiei precum angina pectorală sau durerea precordială.

În urma administrării Xarelto s-au raportat complicații cunoscute secundare sângerării severe, cum este sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzate de hipoperfuzie. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

#### Observații ulterioare punerii pe piață

Ulterior punerii pe piață s-au raportat următoarele reacții adverse în asociere temporală cu utilizarea Xarelto. Frecvența acestor reacții adverse raportate în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață nu poate fi estimată.

Tulburări ale sistemului imunitar: angioedem și edem alergic (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )).

Tulburări hepatobiliare: Colestază, Hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare) (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost foarte rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )).

Tulburări hematologice și limfatice: Trombocitopenie (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

## **4.9 Supradozaj**

S-au raportat cazuri rare de supradozaj până la 600 mg, fără complicații hemoragice sau alte reacții adverse. În cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban de 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatiche medii.

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.

#### Controlul sângerării

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar trebuie întrerupt tratamentul. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rivaroxaban are valori de aproximativ 5 - 13 ore (vezi pct. 5.2). Metodele de control trebuie adaptate în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat un tratament simptomatic după cum este necesar, precum compresie mecanică (de exemplu, pentru epistaxis sever), hemostază chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituție de lichide sau tratament de susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite. În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui antidot procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandarea este bazată, de asemenea, 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. În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în probleme de coagulare vezi pct. 5.1).

Nu este de așteptat ca sulfatul de protamină și vitamina K să influențeze activitatea anticoagulantă a rivaroxaban. Există o experiență limitată cu acid tranexamic și nu există experiență cu acid aminocaproic și aprotinină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Nu există nici justificare științifică cu privire la beneficii și nici experiență cu privire la utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Datorită legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori direcți ai factorului Xa, codul ATC: B01AF01

#### 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 plasmatică (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 cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru tratamentul TVP și EP și prevenirea recurenței TVP și a EP, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 17 - 32 s la administrarea a 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi și în intervalul 15 - 30 s la administrarea de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. La minime (8-16 ore după administrarea comprimatului), de 15 mg de două ori pe zi cele 5 / 95 percentile au variat între 14 - 24 s și la 20 mg o dată pe zi (18-30 ore după administrarea comprimatului), între 13 - 20 s.

La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, cele 5/95 centile pentru TP (Neoplastin) la 1 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 14 - 40 s la pacienții tratați cu 20 mg o dată pe zi și în intervalul 10 - 50 s la pacienții cu insuficiență renală moderată tratați cu 15 mg o dată pe zi (valorile bazale erau: 12 - 26 s).

Într-un studiu clinic farmacologic, de inversare a farmacodinamicii rivaroxaban la subiecții adulți sănătoși (n=22), au fost evaluate efectele dozelor unice (50UI/kg) a două tipuri diferite de CCP (concentrat de complex protrombinic), un concentrat de 3 factori (Factorii II, IX și X) și un concentrat de 4 factori (Factorii II, VII, IX și X). CCP-factor 3 a redus valorile medii ale TP cu Neoplastin cu aproximativ 1,0 secunde într-un interval de 30 de minute, comparativ cu reducerile de aproximativ 3,5 secunde observate cu CCP-factor 4. În contrast, CCP-factor 3 a avut un efect global mai important și mai rapid de inversare în generarea trombinei endogene, față de CCP-factor 4 (vezi pct. 4.9).

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. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin utilizarea testelor anti-factor Xa cantitative calibrate (vezi pct. 5.2).

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară*

Programul clinic pentru Xarelto a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea Xarelto pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară.

În studiul pivot dublu-orb ROCKET AF, 14264 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie Xarelto 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min), fie warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0). Valoarea mediană a timpului în care pacienții s-au aflat în tratament a fost de 19 luni, iar durata globală a tratamentului a fost de până la 41 luni.

Un procent de 34,9% dintre pacienți au fost tratați cu acid acetilsalicilic, iar 11,4% au fost tratați cu antiaritmice de clasa III, inclusiv amiodaronă.

Acțiunea Xarelto nu a fost mai redusă comparativ cu cea a warfarinei pentru criteriul final principal de evaluare a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice non-SNC.

În populația per-protocol aflată sub tratament, accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică au apărut la 188 de pacienți pe rivaroxaban (1,71% pe an) și 241 pe warfarină (2,16% pe an) (HR 0,79; 95% CI, 0,66 la 0,96; P <0,001 pentru non-inferioritate). Dintre toți pacienții randomizați analizați în conformitate cu ITT, evenimentele primare au avut loc la 269 cu rivaroxaban (2,12% pe an) și 306 cu warfarină (2,42% pe an) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 - 1,03; P <0,001 pentru non-inferioritate; P = 0,117 pentru superioritate). Rezultate pentru obiective finale secundare, testate în ordine ierarhică în cadrul analizei ITT sunt afișate în Tabelul 3. Dintre pacienții din grupul warfarină, valorile INR au fost în intervalul terapeutic (2,0 - 3,0), o medie de 55% din timp (în medie, 58%; gama intercuartilic, 43 - 71). Efectul de rivaroxaban nu diferă pe intervalul de nivel al centrului de TTR (timpul în Gama INR țintă de 2,0 - 3,0) în trimestre la fel de mici și mijlocii (P = 0,74 pentru interacțiune). În cea mai mare quartile-urile aferente în funcție de centru, raportul de risc cu rivaroxaban, comparativ cu warfarina a fost 0,74 (95% CI, 0,49 - 1,12).

Ratele de incidență pentru obiectivul principal de siguranță (evenimente hemoragice majore și non-majore semnificative din punct de vedere clinic) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament (vezi Tabelul 4).

**Tabelul 3: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III ROCKET AF**

• Populația studiului	• Analize ITT de eficacitate la pacienții cu fibrilație atrială non valvulară		
Dozele tratamentului	Xarelto 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată)  Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0) Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Riscul relativ (IC 95%) valoarea-p, test de superioritate
Accident vascular cerebral și embolie sistemică non-SNC	269 (2,12%)	306 (2,42%)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC și deces de cauză vasculară	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC, deces de cauză vasculară și infarct miocardic	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Accident vascular cerebral	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolie sistemică non-SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarct miocardic	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

**Tabelul 4: Rezultatele de siguranță din studiul de fază III ROCKET AF**

• Populația studiului	• Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară <sup>a)</sup>		
Dozele tratamentului	Xarelto 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată)	Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0)	Riscul relativ (IC 95%) valoarea-p
	Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	
Evenimente hemoragice majore și non-majore relevante din punct de vedere clinic	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Evenimente hemoragice majore	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Deces datorat hemoragiei*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Sângerare la nivelul unui organ vital*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemoragie intracraniană*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Scădere a hemoglobinei*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfuzia a 2 sau mai multe unități de masă eritrocitară sau sânge integral*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Evenimente hemoragice non-majore relevante din punct de vedere clinic	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Alte cauze de deces	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Populația pentru analiza siguranței, în tratament

\* Semnificativ nominal

În plus față de studiul clinic de fază III ROCKET AF, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, de cohortă, cu un singur braț, post-autorizare, observațional (XANTUS), cu adjudecarea rezultatelor centrală, inclusiv evenimente tromboembolice și sângerări majore. Au fost înrolați 6.785 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice a sistemului nervos non-central (SNC) în condiții reale.

Valoarea medie a CHADS<sub>2</sub> și scorurile HAS-BLED au fost atât de 2,0 în XANTUS, comparativ cu o medie a scorurilor CHADS<sub>2</sub> și HAS-BLED de 3,5 și respectiv 2,8 în ROCKET AF.

Sângerări majore au apărut la 2,1 pe 100 pacienți/ani. A fost raportată hemoragie letală la 0,2 pe 100 pacienți/ani și hemoragie intracraniană la 0,4 pe 100 pacienți/ani. Accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC au fost înregistrate la 0,8 pe 100 pacienți/ani.

Aceste observații în condiții reale sunt în concordanță și sprijină profilul de siguranță stabilit în această indicație.

#### *Pacienții supuși cardioversiei*

Un studiu explorator, multicentric, prospectiv, randomizat, deschis, cu evaluare externă mascată (X-VERT) a fost condus la 1.504 de pacienți (tratați anterior cu anticoagulant oral sau pacienți naivi) cu fibrilație atrială non-valvulară, programați pentru cardioversie, pentru a compara rivaroxaban cu AVK în doză ajustată (randomizare 2:1), pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare. A fost implementată strategia de cardioversie ghidată prin ETE (cu 1-5 zile de tratament anterior) sau strategia de cardioversie convențională (cu cel puțin 3 săptămâni de tratament anterior). Obiectivul principal de eficacitate (AVC de toate cauzele, atac ischemic tranzitoriu, embolie sistemică non-SNC, infarct miocardic și moarte de cauză cardiovasculară) s-a produs la 5 pacienți (0,5%) din grupul rivaroxaban (n=978) și la 5 pacienți (1,0%) din grupul AVK (n=492; RR 0,50, IC 95% 0,15-1,73; populația ITT modificată). Obiectivul principal de siguranță (hemoragia majoră) s-a produs la 6 (0,6%) și la 4 (0,8%) pacienți din grupul rivaroxaban (n=988), respectiv din grupul AVK (n=499) (RR 0,76; IC 95% 0,21-2,67; populația evaluată pentru siguranță). Acest studiu explorator a demonstrat eficacitate și siguranță comparabile între grupurile de tratament cu rivaroxaban și AVK, în cardioversie.

#### *Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP*

Programul clinic pentru Xarelto a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea Xarelto pentru tratamentul inițial și continuat al TVP acute și EP și prevenirea TVP și a EP recurente.

Au fost studiați mai mult de 9400 pacienți în trei studii clinice de fază III, randomizate, controlate (studiul Einstein DVT, Einstein PE și studiul Einstein Extension) și suplimentar a fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor Einstein DVT și Einstein PE. Durata globală combinată a tratamentului, în ambele studii, a fost de până la 21 luni.

În studiul Einstein DVT au fost studiați 3449 pacienți cu TVP acută pentru tratamentul TVP și prevenirea recurenței TVP și a EP (pacienții care s-au prezentat cu EP simptomatică au fost excluși din acest studiu). Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de opinia clinică a investigatorului.

Pentru tratamentul inițial de 3 săptămâni al TVP acute s-au administrat 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi. În continuare s-au administrat 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi.

În Einstein PE au fost studiați 4832 pacienți cu EP acută pentru tratamentul EP și prevenția recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de evaluarea clinică a investigatorului. Pentru tratamentul inițial al EP acute au fost administrate 15 mg rivaroxaban de două ori pe zi timp de trei săptămâni. Acesta a fost continuat cu 20 mg rivaroxaban o dată pe zi.

Atât pentru studiul Einstein DVT, cât și pentru Einstein PE, schema de tratament a medicamentului comparator a constatat din administrarea de enoxaparină timp de cel puțin 5 zile în asocieră cu un tratament cu un antagonist al vitaminei K, până ce valorile TP/INR s-au situat în intervalul terapeutic ( $\geq 2,0$ ).

Tratamentul a fost continuat cu o doză de antagonist al vitaminei K ajustată în vederea menținerii valorilor TP/INR în intervalul terapeutic de 2,0 până la 3,0.

În studiul Einstein Extension au fost studiați 1197 pacienți cu TVP sau EP pentru prevenirea recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost pentru o perioadă suplimentară de 6 sau 12 luni la pacienții care au terminat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcție de opinia clinică a investigatorului. Xarelto 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Toate studiile de fază III au utilizat aceleași rezultate principal și secundar de eficacitate predefinite. Rezultatul principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită ca fiind compusă din TVP recurentă sau EP letală sau non-letală. Rezultatul secundar de eficacitate a fost definit ca fiind compus din TVP recurentă, EP non-letală și mortalitate din orice cauză.

În studiul Einstein DVT (vezi Tabelul 5), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al rezultatului primar de eficacitate ( $p < 0,0001$  (testul de non-inferioritate); risc relativ: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (testul de superioritate)). Beneficiul clinic net prespecificat (rezultatul



principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un risc relativ de 0,67 ((Î 95% = 0,47 - 0,95), valoarea-p nominală p = 0,027) în favoarea rivaroxaban. Valorile INR-ului au fost în intervalul terapeutic, o medie de 60,3% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 189 de zile, și 55,4%, 60,1%, și 62,8% din timp în 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupuri cu durată destinată. În grupul cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în Gama INR țintă de 2,0 - 3,0), în mod egal mărimea tertilelor mijlocii și incidența TEV recurentă (P = 0,932 pentru interacțiune). În cea mai mare tertilă în funcție de centru, raportul de risc cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (Î 95%, 0,35 - 1,35).

Ratele de incidență pentru obiectivul final principal de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic), precum și pentru rezultatul secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament.

**Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate și siguranță din studiul de fază III Einstein DVT**

Populația studiului	3449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică	
Dozele și durata tratamentului	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1731	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1718
TEV recurentă simptomatică*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recurentă simptomatică	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recurentă simptomatică	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP și TVP simptomatice	1 (0,1%)	0
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemoragie majoră sau relevantă din punct de vedere clinic	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Evenimente hemoragice majore	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă și urmată de AVK

\* p < 0,0001 (non-inferioritate); riscul relativ: 0,680 (0,443 - 1,042), p = 0,076 (superioritate)

În studiul Einstein PE (vezi Tabelul 6) s-a demonstrat că acțiunea rivaroxaban nu este mai redusă față de enoxaparină/AVK din punct de vedere al obiectivului primar de eficacitate (p = 0,0026 (testul de non-inferioritate); risc relativ: 1,123 (0,749 - 1,684). Beneficiul clinic net prespecificat (rezultatul principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un risc relativ de 0,849 ((Î 95% = 0,633 – 1,139), valoarea-p nominală p = 0,275). Valorile INR-ului au fost în intervalul terapeutic, o medie de 63% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 215 de zile, și 57%, 62%, și 65% din timp în 3, 6 și respectiv 12 luni de tratament în grupuri cu durată stabilită. În grupul cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în Gama INR țintă de 2,0 - 3,0), în mod egal mărimea tertilelor mijlocii și incidența TEV recurentă (P = 0,082 pentru interacțiune). În cea mai mare tertilă în funcție de centru, raportul de risc cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (Î 95%, 0,277 - 1,484).

Ratele de incidență pentru obiectivul principal de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic), au fost ușor mai scăzute pentru grupul de tratament cu rivaroxaban (10,3% (249/2412) decât pentru grupul de tratament enoxaparină/AVK (11,4% (274/2405). Incidența pentru obiectivul secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore) a fost mai scăzută pentru grupul de tratament cu rivaroxaban (1,1% (26/2412) decât pentru grupul de tratament enoxaparină/AVK (2,2% (52/2405) cu un risc relativ de 0,493 (Î 95%, 0,308 – 0,789).

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate și siguranță din studiul de fază III Einstein PE**

Populația studiului	4832 pacienți cu o EP acută simptomatică	
Dozele și durata tratamentului	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2419	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2413
TEV recurentă simptomatică*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recurentă simptomatică	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recurentă simptomatică	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP și TVP simptomatice	0	2 (<0,1%)
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemoragie majoră sau relevantă din punct de vedere clinic	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Evenimente hemoragice majore	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile suprapusă și urmată de AVK

\*  $p < 0,0026$  (non-inferioritate pentru un risc relativ premenționat de 2,0); riscul relativ: 1,123 (0,749 - 1,684)

A fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor Einstein DVT și Einstein PE (vezi tabelul 7).

**Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate și siguranță din analiza comună studiilor de fază III Einstein DVT și Einstein PE**

Populația studiului	8281 pacienți cu o TVP sau EP acută simptomatică	
Dozele și durata tratamentului	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4150	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4131
TEV recurentă simptomatică*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recurentă simptomatică	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recurentă simptomatică	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP și TVP simptomatice	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemoragie majoră sau relevantă din punct de vedere clinic	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Evenimente hemoragice majore	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile suprapusă și urmată de AVK

\*  $p < 0,0001$  (non-inferioritate pentru un risc relativ premenționat de 1,75); riscul relativ: 0,886 (0,661 - 1,186)

Beneficiul clinic net prespecificat (obiectivul principal de eficacitate plus evenimentele hemoragice majore) ale analizei comune a raportat un risc relativ premenționat de 0,771 (ÎI 95%, 0,614 – 0,967), valoarea nominală pentru  $p = 0,0244$ .

În studiul Einstein Extension (vezi Tabelul 8) rivaroxaban a fost superior placebo în ceea ce privește obiectivul final principal și secundar de siguranță. Pentru rezultatul principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a existat o rată de incidență nesemnificativ mai crescută numeric pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. Obiectivul final secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic) a evidențiat rate mai crescute pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo.

**Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate și siguranță din studiul de fază III Einstein Extension**

Populația studiului	1197 pacienți cu tratament continuu și prevenirea tromboemboliei venoase recurente	
Dozele și durata tratamentului	Xarelto <sup>a)</sup> 6 sau 12 luni N = 602	Placebo 6 sau 12 luni N = 594
TEV recurentă simptomatică*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurentă simptomatică	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurentă simptomatică	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Evenimente hemoragice majore	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemoragie majoră și non-majoră relevantă din punct de vedere clinic	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

\* p < 0,0001 (superioritate); riscul relativ: 0,185 (0,087 - 0,393)

În plus față de programul de fază III EINSTEIN, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, observational, prospectiv de cohortă (XALIA) cu adjudecarea rezultatelor centrală, inclusiv rezultatul TEV recurente, hemoragii majore și deces. Au fost înrolați 5.142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban, comparativ cu terapia anticoagulantă standard, de îngrijire în condiții reale. Ratele de sângerare majoră, TEV recurente și mortalității de toate cauzele pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Riscul relativ comparativ rivaroxaban și standardul de îngrijire a fost ajustat pentru a ține seama de diferențele dintre caracteristicile de bază ale pacientului, inclusiv de vârstă, cancer și insuficiența renală. Riscul relativ ajustat pentru sângerările majore, TEV recurente și decesele de toate cauzele au fost 0,77 (95% ÎI 0,40-1,50), 0,91 (95% ÎI 0,54-1,54) și respectiv 0,51 (95% ÎI 0,24-1,07). Aceste observații în condiții reale sunt în concordanță și sprijină profilul de siguranță stabilit în această indicație.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rivaroxaban la toate subgrupurile de copii și adolescenți pentru tratamentul evenimentelor tromboembolice să. Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rivaroxaban la toate subgrupurile de copii și adolescenți pentru prevenția evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Rivaroxaban se absoarbe rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) se ating după 2 - 4 ore de la administrarea comprimatului.

În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbția este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 - 100%) pentru comprimatul cu doza de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiții de repaus alimentar/după consumul de alimente. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau  $C_{max}$  ale rivaroxaban, la doza de 2,5 mg și 10 mg.

Datorită ratei reduse de absorbție, pentru comprimatul de 20 mg s-a stabilit o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală de 66%. Când comprimatele de Xarelto 20 mg se administrează cu alimente s-au observat creșteri ale valorilor medii ale ASC de 39% la compararea cu administrarea comprimatului în condiții de repaus alimentar, indicând o absorbție completă și o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală crescută. Xarelto 15 mg și 20 mg se administrează în timpul mesei (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ lineară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi în condiții de repaus alimentar. La administrarea după consumul de alimente, comprimatele de Xarelto 10 mg, 15 mg și 20 mg au evidențiat proporționalitate cu doza. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută și rată de absorbție scăzută, pe măsură ce doza este crescută.

Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variație, CV %) se situează în intervalul 30% - 40%.

Absorbția rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastro-intestinal. S-au raportat scăderi de 29% și 56% ale valorilor ASC și  $C_{max}$  la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în partea proximală a intestinului subțire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de comprimate.

Expunerea este și mai redusă la eliberarea rivaroxaban în partea distală a intestinului subțire sau în partea ascendentă a colonului. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal față de stomac, deoarece aceasta poate determina o absorbție scăzută și o expunere la rivaroxaban corelată.

Biodisponibilitatea (ASC și  $C_{max}$ ) a fost comparabilă la administrarea de rivaroxaban 20 mg pe cale orală, sub formă de comprimat zdrobit, amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă administrată prin intermediul unui tub gastric, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al rivaroxabanului, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile și pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

### 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 morfolinonice 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 o substanță 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, eliminarea este limitată de viteza de absorbție. Eliminarea din plasmă a rivaroxaban are loc cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 5 până la 9 ore la persoanele tinere și cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11 până la 13 ore la vârstnici.

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Sex*

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

### *Pacienți vârstnici*

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.

### *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 cauzaziene, afro-americane, 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, incluzând pacienții cirofici cu clasa Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3).

### *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 - 29 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).

### Date de farmacocinetică la pacienți

La pacienții care primesc rivaroxaban pentru tratamentul TVP acute, 20 mg o dată pe zi, concentrația medie geometrică (90% interval de predicție) 2 - 4 ore și la aproximativ 24 ore după administrarea dozei (reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în timpul intervalului dintre doze) a fost de 215 (22- 535 ) și respectiv 32 (6 - 239)  $\mu\text{g} / \text{l}$ .

### 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). Relația dintre concentrația de rivaroxaban și activitatea factorului Xa a fost descrisă cel mai bine prin modelul  $E_{\text{max}}$ . 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 μg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II și III au corespuns datelelor stabilite la subiecții sănătoși.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **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, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea juvenilă.

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.

Nu s-au observat efecte asupra fertilității masculilor sau femelelor la șobolani. 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 embrio-fetală (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 (E 171)

Oxid roșu de fier (E 172).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada 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 conținând 10, 14, 28 sau 98 comprimate filmate sau blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate în cutii a 10 x 1, 100 x 1 sau ambalaje multiple conținând 100 (10 cutii cu 10 x1) comprimate filmate.

Flacoane din PEÎD cu capac cu filet din polipropilenă conținând 100 comprimate filmate.

Portofel din carton cu blistere din PP/folie de aluminiu conținând 42 comprimate filmate Xarelto 15 mg și 7 comprimate filmate Xarelto 20 mg (pachet de inițiere a terapiei).

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/040.

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 30 Septembrie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Mai 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu> și pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## Pachet de Inițiere a Terapiei

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse. NUMAI pentru medicamentele care fac obiectul unei monitorizări suplimentare.

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xarelto 15 mg comprimate filmate  
Xarelto 20 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat de 15 mg conține rivaroxaban 15 mg.  
Fiecare comprimat filmat de 20 mg conține rivaroxaban 20 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de 15 mg conține lactoză 24,13 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct. 4.4.  
Fiecare comprimat filmat de 20 mg conține lactoză 21,76 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat de 15 mg: comprimate de culoare roșie, rotunde, biconvexe (cu diametru de 6 mm, raza arcului de cerc de 9 mm), imprimate transversal cu sigla BAYER pe una din fețe și cu „15” și un triunghi pe cealaltă față.

Comprimat filmat de 20 mg: comprimate de culoare maro-roșu, rotunde, biconvexe (cu diametru de 6 mm, raza arcului de cerc de 9 mm), imprimate transversal cu sigla BAYER pe una din fețe și cu „20” și un triunghi pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și a emboliei pulmonare (EP), și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți. (Vezi pct. 4.4. pentru pacienții cu EP instabili hemodinamic).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP*

Doza recomandată pentru tratamentul inițial al TVP sau EP acute este de 15 mg de două ori pe zi în primele trei săptămâni, iar apoi de 20 mg o dată pe zi pentru continuarea tratamentului și prevenirea recurenței TVP și a EP, după cum se indică în tabelul de mai jos.



	Schema de tratament	Doza zilnică maximă
Zilele 1 - 21	15 mg de două ori pe zi	30 mg
Începând cu ziua 22	20 mg o dată pe zi	20 mg

Pachetul de inițiere a terapiei de 4 săptămâni este dedicat pacienților care vor trece de la 15 mg de două ori pe zi la 20 mg o dată pe zi începând cu ziua 22 (vezi pct. 6.5).

Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă pentru care s-a luat decizia administrării de 15 mg o dată pe zi începând cu ziua 22 sunt disponibile alte forme de prezentare care conțin comprimate filmate de doar 15 mg (vezi instrucțiunile de dozare de la secțiunea Grupe speciale de pacienți, de mai jos).

Durata terapiei trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiilor tratamentului comparativ cu riscul de sângerare (vezi pct. 4.4). Durata scurtă a tratamentului (cel puțin 3 luni) trebuie să se bazeze pe factori de risc tranzitorii (de exemplu, intervenții chirurgicale recente, traumatisme, imobilizare) și duratele mai lungi trebuie să se bazeze pe factori de risc permanenți sau TVP idiopatică sau EP.

Dacă este omisă o doză în timpul fazei de tratament cu 15 mg de două ori pe zi (zilele 1 - 21), pacientul trebuie să ia imediat Xarelto pentru a se asigura administrarea a 30 mg de Xarelto pe zi. În acest caz pot fi luate concomitent două comprimate de 15 mg. Pacientul trebuie să continue în ziua următoare administrarea dozei obișnuite de 15 mg de două ori pe zi, conform recomandărilor.

Dacă este omisă o doză în timpul fazei de tratament cu administrare o dată pe zi (începând cu ziua 22), pacientul trebuie să ia imediat Xarelto și apoi să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

#### *Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Xarelto*

La pacienții tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP, tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Xarelto când valoarea INR este  $\leq 2,5$ .

La trecerea de la utilizarea AVK la pacienți la utilizarea Xarelto, valorile INR vor fi fals crescute după administrarea Xarelto. Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a Xarelto și, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

#### *Trecerea de la Xarelto la antagoniști ai vitaminei K (AVK)*

Pe parcursul trecerii de la Xarelto la AVK există posibilitatea ca activitatea anticoagulantă să fie neadecvată. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure existența unei activități anticoagulante adecvate. Trebuie reținut că Xarelto poate contribui la o valoare crescută a INR.

La pacienții la care se face trecerea de la Xarelto la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este  $\geq 2,0$ . În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR. În perioada în care pacienților li se administrează Xarelto concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea dozei următoare de Xarelto. La întreruperea administrării Xarelto, testarea valorii INR, care în acest caz va reflecta realitatea, se poate efectua după cel puțin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 și 5.2).

#### *Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Xarelto*

La pacienții cărora li se administrează un anticoagulant parenteral, întrerupeți administrarea anticoagulantului parenteral și începeți administrarea Xarelto cu 0 până la 2 ore înaintea momentului în care următoarea administrare de medicament pe cale parenterală programată (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică) ar trebui efectuată sau la momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparină nefracționată administrată intravenos).

### *Trecerea de la Xarelto la anticoagulante administrate parenteral*

Prima doză de anticoagulant administrat pe cale parenterală se administrează la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Xarelto.

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

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. 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).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) se aplică următoarele recomandări privind dozele:

- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP: pacienții trebuie tratați cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi. Dacă riscul de sângerare evaluat la pacienți depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi. Recomandarea de utilizare a 15 mg se bazează pe modelul FC și nu a fost evaluat în acest studiu clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min) (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Xarelto este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cirofici cu clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3 și 5.2).

#### *Pacienți vârstnici*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Greutate corporală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Diferențe legate de sex*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Xarelto la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile. Prin urmare, Xarelto nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### Mod de administrare

#### Administrare orală.

Comprimatele trebuie administrate în timpul mesei (vezi pct. 5.2).

La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul Xarelto poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală. După administrarea comprimatelor filmate Xarelto de 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimente.

Comprimatul Xarelto zdrobit poate fi administrat prin tuburi gastrice. Trebuie confirmată poziționarea gastrică a tubului înaintea administrării Xarelto. Comprimatul zdrobit trebuie administrat amestecat într-o cantitate mică de apă, prin tubul gastric, după care trebuie administrată apă în continuare. După administrarea comprimatelor filmate Xarelto de 15 mg sau 20 mg, zdrobite, doza trebuie urmată imediat de hrănire enterală (vezi pct. 5.2).

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau condiție considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerarea gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalități vasculare întraspinale sau intracerebrale majore.

Tratament concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparina, etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2) sau când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial (vezi pct. 4.5).

Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cirofici cu clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 5.2).

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă supravegherea din punct de vedere clinic, conform practicii referitoare la medicamentele anticoagulante, pe toată durata perioadei de tratament.

#### Risc hemoragic

Similar utilizării altor anticoagulante, pacienții care utilizează Xarelto trebuie monitorizați cu atenție pentru semnele de sângerare. Se recomandă să fie utilizat cu precauție în condiții cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Xarelto trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă.

În studiile clinice au fost observate hemoragiile ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi importantă pentru a detecta hemoragiile oculte, putând fi astfel urmărite.

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 și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8).

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

Cu toate că tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizare de rutină la expunere, în situații excepționale când cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de ex. supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență, poate fi utilă măsurarea concentrației de rivaroxaban cu o determinare calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), determinând creșterea riscului de sângerare. Xarelto trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance al creatininei 15 - 29 ml/min. Nu se recomandă utilizarea medicamentului la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Xarelto trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală la care se administrează concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

### 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 (de 2,6 ori în medie), care pot determina creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic și inhibitori ai agregării plachetare. Pentru pacienții cu risc de boală ulceroasă gastrointestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5).

### Alți factori de risc hemoragic

Similar utilizării altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:

- sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- alte afecțiuni gastrointestinale fără boală ulceroasă gastrointestinală activă, care pot determina complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

### Pacienții cu EP instabili hemodinamic sau pacienții care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Xarelto nu este recomandat ca și alternativă la heparina nefracționată în cazul pacienților cu embolie pulmonară care sunt instabili hemodinamic sau care pot beneficia de tromboliză sau embolectomie pulmonară, deoarece siguranța și eficacitatea Xarelto nu a fost stabilită în aceste situații clinice.

### Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie prelungită sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale a demeure, sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi de asemenea crescut, prin puncția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de ex. senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potențialul beneficiu raportat la risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie. Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea de rivaroxaban 15 mg sau 20 mg.

Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

Pe baza caracteristicilor generale FC, pentru înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2 x timpul de înjumătățire plasmatică, de exemplu cel puțin 18 ore la pacienții tineri și 26 ore la pacienții vârstnici de la ultima administrare de rivaroxaban (vezi pct. 5.2). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban.

Dacă se produce puncția traumatică, administrarea de rivaroxaban trebuie amânată timp de 24 de ore.

### Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea Xarelto 15 mg/Xarelto 20 mg cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului.

Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea Xarelto trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza, conform aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2).

#### Pacienți vârstnici

Înaintarea în vârstă poate crește riscul hemoragic (vezi pct. 5.2).

#### Informații cu privire la excipienți

Xarelto conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la 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 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. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

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.

La subiecții cu insuficiență renală ușoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$  pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. La subiecții cu insuficiență renală moderată, eritromicina a determinat o creștere de 2,0 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$  pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. Efectul eritromicinei este suplimentar celui cauzat de insuficiența renală (vezi pct. 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), care este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban și o creștere de 1,3 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$ . Această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu rivaroxaban datorită datelor clinice limitate existente pentru dronedaronă.

#### 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 niciun 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. 4.3 și 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 (15 mg) 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 cu rivaroxaban (15 mg), 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).

#### Warfarină

Trecerea pacienților de la tratament cu warfarină, antagonist al vitaminei K, (INR 2,0 până la 3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la tratament cu rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) peste valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent (pot fi observate valori individuale ale INR de până la 12), iar efectele asupra aPTT, inhibării activității factorului Xa și potențialului trombinic endogen au fost egale cu valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent.

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, pot fi utilizate activitatea anti-factor Xa, PiCT și Heptest, deoarece rezultatele acestor teste nu au fost influențate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (incluzând TP, aPTT, inhibarea activității factorului Xa și PTE) au reflectat numai efectul rivaroxaban.

Dacă se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, se poate utiliza măsurarea INR la  $C_{\min}$  de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), deoarece rezultatele la acest test sunt influențate într-o mai mică măsură de rivaroxaban la acest moment de timp.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între warfarină și rivaroxaban.

#### 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 (*Hypericum perforatum*)) poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatiche ale rivaroxaban. Administrarea de inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul este monitorizat îndeaproape din punct de vedere al semnelor și simptomelor de tromboză.

#### 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), atorvastatină (substrat al CYP3A4 și gp-P) sau omeprazol (inhibitor de pompă de protoni).

Rivaroxaban nu inhibă și nu induce nicio izoformă majoră CYP de tipul CYP3A4.

#### 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 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Siguranța și eficacitatea Xarelto la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Datorită potențialei toxicității asupra funcției de reproducere, riscului intrinsec de sângerare și a dovezilor cu privire la faptul că rivaroxaban traversează bariera fetoplacentară, Xarelto este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

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

### Alăptarea

Siguranța și eficacitatea Xarelto la femeile care alăptează nu au fost stabilite. 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 decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament.

### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu rivaroxaban la om pentru evaluarea efectelor asupra fertilității. În cadrul unui studiu efectuat la masculi și femele de șobolan nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

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

Xarelto are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-a raportat apariția de sincopă (frecvență: mai puțin frecvente) și amețală (frecvență: frecvente) (vezi pct. 4.8).

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

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării rivaroxaban a fost evaluată în unsprezece studii de fază III care au inclus 32625 pacienți cărora li s-a administrat rivaroxaban (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1: Numărul de pacienți studiați, doza zilnică maximă și durata maximă a tratamentului în studiile de fază III**

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică maximă	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea tromboemboliei venoase la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	4556	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg	21 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	7750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un SCA	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent fie cu ASS sau ASS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni

\*Pacienți la care s-a administrat cel puțin o doză de rivaroxaban

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos). Hemoragiile raportate cel mai frecvent ( $\geq 4\%$ ) au fost epistaxisul (5,9 %) și hemoragia de tract gastro-intestinal (4,2 %). În total, s-au raportat evenimente adverse rezultate în urma tratamentului la aproximativ 67% dintre pacienții la care s-a administrat cel puțin o doză de rivaroxaban. Aproximativ 22% dintre pacienți au prezentat evenimente adverse considerate asociate tratamentului, în opinia investigatorilor. La pacienții tratați cu Xarelto 10 mg, supuși unei intervenții chirurgicale pentru substituția șoldului sau genunchiului și pacienții cu afecțiuni medicale internați, au apărut evenimente hemoragice la aproximativ 6,8% și respectiv 12,6% dintre pacienți, iar la aproximativ 5,9% și respectiv 2,1% dintre pacienți a apărut anemie. La pacienții tratați fie cu Xarelto 15 mg de două ori pe zi, urmat de 20 mg o dată pe zi, pentru tratamentul TVP sau EP, fie cu 20 mg o dată pe zi pentru prevenirea TVP și EP recurente, au apărut evenimente hemoragice la aproximativ 27,8% dintre pacienți, iar la aproximativ 2,2% dintre pacienți a apărut anemie. La pacienții tratați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, s-a raportat o frecvență a evenimentelor de tipul sângerărilor de orice natură sau severitate de 28 la 100 pacient-ani și o frecvență a evenimentelor de tipul anemiei de 2,5 la 100 pacient-ani. La pacienții tratați pentru prevenirea decesului de cauză cardiovasculară și a infarctului miocardic după un sindrom coronarian acut (SCA), s-a raportat o frecvență a evenimentelor de tipul sângerărilor de orice natură sau severitate cu o frecvență a evenimentelor de 22 la 100 pacient-ani. Anemia s-a raportat cu o frecvență a evenimentelor de 1,4 la 100 pacient-ani.

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse raportate la utilizarea Xarelto sunt prezentate în tabelul 2 de mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și de frecvență.



Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

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 ( $< 1/10000$ )

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

**Tabelul 2: Toate reacțiile adverse rezultate în urma tratamentului raportate la pacienții din studiile de fază III**

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>			
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitemie (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup>		
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
	Reacție alergică, dermatită alergică		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Amețeli, cefalee	Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă		
<b>Tulburări oculare</b>			
Hemoragie oculară (inclusiv hemoragie conjunctivală)			
<b>Tulburări cardiace</b>			
	Tahicardie		
<b>Tulburări vasculare</b>			
Hipotensiune arterială, hematom			
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Epistaxis, hemoptizie			
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
Gingivoragie Hemoragie la nivelul tractului gastro-intestinal (inclusiv rectoragie), dureri gastro-intestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup>	Xerostomie		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
	Funcții hepatice anormale	Icter	

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Prurit (incluzând cazuri mai puțin frecvente de prurit generalizat), erupție cutanată tranzitorie, echimoze, hemoragie cutanată și subcutanată	Urticarie		
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Durere la nivelul extremităților <sup>A</sup>	Hemartroză	Hemoragie musculară	Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie <sup>B</sup> ), insuficiență renală (inclusiv creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice) <sup>A</sup>			Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scăderea tonusului și energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat <sup>A</sup>	
<b>Investigații diagnostice</b>			
Creșterea valorilor transaminazelor	Creșterea valorilor bilirubinei, creșterea valorilor plasmatice ale fosfatazei alcaline <sup>A</sup> , creșterea LDH-ului <sup>A</sup> , creșterea valorilor lipazei <sup>A</sup> , creșterea valorilor amilazei <sup>A</sup> , creșterea valorilor GGT <sup>A</sup>	Creșterea valorilor bilirubinei conjugate (cu sau fără creșterea concomitentă a ALAT)	
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			
Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreții la nivelul plăgii <sup>A</sup>		Pseudoanevrism vascular <sup>C</sup>	

A: observate în cazul prevenției tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți cărora urmează să li se efectueze intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului

B: observate în cazul tratamentului TVP, EP și prevenirea recurenței foarte frecvent la femeile cu vârsta < 55 ani

C: observate ca fiind mai puțin frecvente în cazul prevenției evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un SCA (urmare a unei intervenții coronariene percutanate)

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datorită modului farmacologic de acțiune, folosirea Xarelto poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ascunsă din orice țesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele,

simptomele și severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 Controlul sângerării). În studiile clinice, hemoragii ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, gingivală, gastro-intestinale, genito urinar) și anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi importante pentru a detecta hemoragii oculte, pentru a fi astfel urmărite.

Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent ce influențează hemostaza (vezi Risc hemoragic de la pct. 4.4). Sângerarea menstruală poate fi intensificată și/sau prelungită. Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, amețeală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice datorate anemiei precum angina pectorală sau durerea precordială.

În urma administrării Xarelto s-au raportat complicații cunoscute secundare sângerării severe, cum este sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzate hipoperfuziei. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

#### Observații ulterioare punerii pe piață

Ulterior punerii pe piață s-au raportat următoarele reacții adverse în asociere temporală cu utilizarea Xarelto. Frecvența acestor reacții adverse raportate în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață nu poate fi estimată.

Tulburări ale sistemului imunitar: angioedem și edem alergic (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )).

Tulburări hepatobiliare: Colestază, Hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare) (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost foarte rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )).

Tulburări hematologice și limfatice: Trombocitopenie (Din datele cumulate obținute din studiile de fază III, a rezultat că aceste evenimente au fost mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

## **4.9 Supradozaj**

S-au raportat cazuri rare de supradozaj până la 600 mg, fără complicații hemoragice sau alte reacții adverse. În cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatice medii.

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.

#### Controlul sângerării

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rivaroxaban are valori de aproximativ 5 - 13 ore (vezi pct. 5.2). Metodele de control trebuie adaptate în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat tratament simptomatic după cum este necesar, precum compresie mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostază chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituție de lichide sau tratament de susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritrocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.

În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui antidot procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandarea este bazată, de asemenea, 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. În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în probleme de coagulare (vezi pct. 5.1).

Nu este de așteptat ca sulfatul de protamină și vitamina K să influențeze activitatea anticoagulantă a rivaroxaban. Există o experiență limitată cu acid tranexamic și nu există experiență cu acid aminocaproic și aprotinină la persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Nu există nici justificare științifică cu privire la beneficii și nici experiență cu privire la utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Datorită legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori direcți ai factorului Xa, codul ATC: B01AF01

#### 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 plasmatică (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 cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru tratamentul TVP și EP și prevenirea recurenței TVP și a EP, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 17 - 32 s la administrarea a 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi și în intervalul 15 - 30 s la administrarea de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. La minime (8-16 ore după administrarea comprimatului), de 15 mg de două ori pe zi cele 5 / 95 percentile au variat între 14 - 24 s și la 20 mg o dată pe zi (18-30 ore după administrarea comprimatului), între 13 - 20 s.

La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, cele 5/95 centile pentru TP (Neoplastin) la 1 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 14 - 40 s la pacienții tratați cu 20 mg o dată pe zi și în intervalul 10 - 50 s la pacienții cu insuficiență renală moderată tratați cu 15 mg o dată pe zi. La minime (16- 36 de ore după administrarea comprimatului) 20 mg o dată pe zi cele 5 / 95 centile au variat la pacienții tratați între 12 - 26 s și la pacienții cu insuficiență renală moderată tratați cu 15 mg o dată pe zi între 12 - 26 s.

Într-un studiu clinic farmacologic, de inversare a farmacodinamicii rivaroxaban la subiecții adulți sănătoși (n=22), au fost evaluate efectele dozelor unice (50 UI/kg) a două tipuri diferite de CCP (concentrat de complex protrombinic), un concentrat de 3 factori (Factorii II, IX și X) și un concentrat de 4 factori (Factorii II, VII, IX și X). CCP-factor 3 a redus valorile medii ale TP cu Neoplastin cu aproximativ 1,0 secunde într-un interval de 30 de minute, comparativ cu reducerile de aproximativ 3,5 secunde observate cu CCP-factor 4. În contrast, CCP-factor 3 a avut un efect global mai important și mai rapid de inversare în generarea trombinei endogene, față de CCP-factor 4 (vezi pct. 4.9).

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

rivaroxaban în practica clinică. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin utilizarea testelor anti-factor Xa cantitative calibrate (vezi pct. 5.2).

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP*

Programul clinic pentru Xarelto a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea Xarelto pentru tratamentul inițial și de lungă durată al TVP acute și EP și prevenirea recurenței.

Au fost studiați mai mult de 9400 pacienți în trei studii clinice de fază III, randomizate, controlate (studiul Einstein DVT, Einstein PE și studiul Einstein Extension) și suplimentar a fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor Einstein DVT și Einstein PE. Durata globală combinată a tratamentului, în ambele studii, a fost de până la 21 luni.

În studiul Einstein DVT au fost studiați 3449 pacienți cu TVP acută pentru tratamentul TVP și prevenirea recurenței TVP și a EP (pacienții care s-au prezentat cu EP simptomatică au fost excluși din acest studiu). Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de opinia clinică a investigatorului.

Pentru tratamentul inițial de 3 săptămâni al TVP acute s-au administrat 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi. În continuare s-au administrat 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi.

În Einstein PE au fost studiați 4832 pacienți cu EP acută pentru tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de evaluarea clinică a investigatorului.

Pentru tratamentul inițial al EP acute au fost administrate 15 mg rivaroxaban de două ori pe zi timp de trei săptămâni. Acesta a fost continuat cu 20 mg rivaroxaban o dată pe zi.

Atât pentru studiul Einstein DVT, cât și pentru Einstein PE, schema de tratament a medicamentului comparator a constat în administrarea de enoxaparină timp de cel puțin 5 zile în asociere cu un antagonist al vitaminei K, până ce valorile TP/INR s-au situat în intervalul terapeutic ( $\geq 2,0$ ). Tratamentul a fost continuat cu o doză de antagonist al vitaminei K ajustată în vederea menținerii valorilor TP/INR în intervalul terapeutic de 2,0 până la 3,0.

În studiul Einstein Extension au fost studiați 1197 pacienți cu TVP sau EP pentru prevenirea recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost pentru o perioadă suplimentară de 6 sau 12 luni la pacienții care au terminat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcție de opinia clinică a investigatorului. Xarelto 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Toate studiile de fază III au utilizat aceleași rezultate (principal și secundar) de eficacitate predefinite. Rezultatul principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită ca fiind compusă din TVP recurentă sau EP letală sau non-letală. Rezultatul secundar de eficacitate a fost definit ca fiind compus din TVP recurentă, EP non-letală și mortalitate din orice cauză.

În studiul Einstein DVT (vezi Tabelul 3), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al rezultatului primar de eficacitate ( $p < 0,0001$  (testul de non-inferioritate); risc relativ: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (testul de superioritate)). Beneficiul clinic net prespecificat (rezultatul principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un risc relativ de 0,67 ((Î 95% = 0,47 - 0,95), valoarea-p nominală  $p = 0,027$ ) în favoarea rivaroxaban. Valorile INR-ului au fost în intervalul terapeutic, o medie de 60,3% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 189 de zile, și 55,4%, 60,1%, și 62,8% din timp în 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupuri cu durată destinată. În grupul cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în Gama INR țintă de 2,0 - 3,0), în mod egal mărimea tertilelor mijlocii și incidența TEV recurentă ( $P = 0,932$  pentru interacțiune). În cea mai mare tertilă în funcție de centru, raportul de risc cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (Î 95%, 0,35 - 1,35).

Ratele de incidență pentru obiectivul final principal de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic), precum și pentru rezultatul secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament.

**Tabelul 3: Rezultatele de eficacitate și siguranță din studiul de fază III Einstein DVT**

Populația studiului	3449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică	
Dozele și durata tratamentului	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1731	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1718
TEV recurentă simptomatică*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recurentă simptomatică	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recurentă simptomatică	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP și TVP simptomatice	1 (0,1%)	0
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemoragie majoră sau relevantă din punct de vedere clinic	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Evenimente hemoragice majore	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile suprapusă și urmată de AVK

\*  $p < 0,0001$  (non-inferioritate pentru un risc relativ premenționat de 2,0); riscul relativ: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (superioritate)

În studiul Einstein PE (vezi Tabelul 4) s-a demonstrat că acțiunea rivaroxaban nu este mai redusă față de enoxaparină/AVK din punct de vedere al obiectivului primar de eficacitate ( $p = 0,0026$  (testul de non-inferioritate); risc relativ: 1,123 (0,749 - 1,684). Beneficiul clinic net prespecificat (rezultatul principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un risc relativ de 0,849 ((Î 95% = 0,633 – 1,139), valoarea-p nominală  $p = 0,275$ ). Valorile INR-ului au fost în intervalul terapeutic, o medie de 63% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 215 de zile, și 57%, 62%, și 65% din timp în 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupuri cu durată stabilită. În grupul cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în Gama INR țintă de 2,0 - 3,0), în mod egal mărimea terțilelor mijlocii și incidența TEV recurentă ( $P = 0,082$  pentru interacțiune). În cea mai mare terțilă în funcție de centru, raportul de risc cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (Î 95%, 0,277 - 1,484).

Ratele de incidență pentru obiectivul principal de siguranță (evenimente hemoragice majore sau relevante din punct de vedere clinic), au fost ușor mai scăzute pentru grupul de tratament cu rivaroxaban (10,3% (249/2412) decât pentru grupul de tratament enoxaparină/AVK (11,4% (274/2405). Incidența pentru obiectivul secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore) a fost mai scăzută pentru grupul de tratament cu rivaroxaban (1,1% (26/2412) decât pentru grupul de tratament enoxaparină/AVK (2,2% (52/2405) cu un risc relativ de 0,493 (Î 95%, 0,308 – 0,789).

**Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate și siguranță din studiul de fază III Einstein PE**

Populația studiului	4832 pacienți cu o EP acută simptomatică	
Dozele și durata tratamentului	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2419	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2413
TEV recurentă simptomatică*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recurentă simptomatică	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recurentă simptomatică	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP și TVP simptomatice	0	2 (<0,1%)
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemoragie majoră sau relevantă din punct de vedere clinic	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Evenimente hemoragice majore	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile suprapusă și urmată de AVK

\*  $p < 0,0026$  (non-inferioritate pentru un risc relativ premenționat de 2,0); riscul relativ: 1,123 (0,749 - 1,684)

A fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor Einstein DVT și Einstein PE (vezi tabelul 5)

**Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate și siguranță din analiza comună studiilor de fază III Einstein TVP și Einstein PE**

Populația studiului	8281 pacienți cu o TVP sau EP acută simptomatică	
Dozele și durata tratamentului	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4150	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4131
TEV recurentă simptomatică*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recurentă simptomatică	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recurentă simptomatică	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP și TVP simptomatice	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemoragie majoră sau relevantă din punct de vedere clinic	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Evenimente hemoragice majore	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile suprapusă și urmată de AVK

\*  $p < 0,0001$  (non-inferioritate pentru un risc relativ premenționat de 1,75); riscul relativ: 0,886 (0,661 - 1,186)

Beneficiul clinic net prespecificat (obiectivul principal de eficacitate plus evenimentele hemoragice majore) ale analizei comune a raportat un risc relativ premenționat de 0,771 ((Î 95%, 0,614 – 0,967), valoarea nominală pentru  $p = 0,0244$ ).

În studiul Einstein Extension (vezi Tabelul 6) rivaroxaban a fost superior placebo în ceea ce privește obiectivul final principal și secundar de siguranță. Pentru rezultatul principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a existat o rată de incidență nesemnificativ mai crescută numeric pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. Obiectivul final secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic) a evidențiat rate mai crescute pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo.

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate și siguranță din studiul de fază III Einstein Extension**

Populația studiului	1197 pacienți cu tratament continuu și prevenirea tromboemboliei venoase recurente	
Dozele și durata tratamentului	Xarelto <sup>a)</sup> 6 sau 12 luni N = 602	Placebo 6 sau 12 luni N = 594
TEV recurentă simptomatică*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurentă simptomatică	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurentă simptomatică	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Evenimente hemoragice majore	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemoragie majoră și non-majoră relevantă din punct de vedere clinic	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

\*  $p < 0,0001$  (superioritate); riscul relativ: 0,185 (0,087 - 0,393)

În plus față de programul de fază III EINSTEIN, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, observational, de cohortă (XALIA) cu adjudecarea rezultatelor centrală, inclusiv rezultatul TEV recurente, hemoragii majore și deces. Au fost înrolați 5.142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban, comparativ cu terapia anticoagulantă standard, de îngrijire în condiții reale. Ratele de sângerare majoră, TEV recurente și mortalității de toate cauzele pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Riscul relativ comparativ rivaroxaban și standardul de îngrijire a fost ajustat pentru a ține seama de diferențele dintre caracteristicile de bază ale pacientului, inclusiv de vârstă, cancer și insuficiența renală. Riscul relativ ajustat pentru sângerările majore, TEV recurente și decesele de toate cauzele au fost 0,77 (95% ÎI 0,40-1,50), 0,91 (95% ÎI 0,54-1,54) și respectiv 0,51 (95% ÎI 0,24-1,07). Aceste observații în condiții reale sunt în concordanță și sprijină profilul de siguranță stabilit în această indicație.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xarelto la toate subgrupurile de copii și adolescenți pentru tratamentul evenimentelor tromboembolice. Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rivaroxaban la toate subgrupurile de copii și adolescenți pentru prevenția evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Rivaroxaban se absoarbe rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) se ating după 2 - 4 ore de la administrarea comprimatului.



În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbția este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 - 100%) pentru comprimatul la doza de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiții de repaus alimentar/după consumul de alimente. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau  $C_{max}$  ale rivaroxaban, la doza de 2,5 mg și 10 mg.

Datorită ratei reduse de absorbție, pentru comprimatul de 20 mg s-a stabilit o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală de 66% în condiții de repaus alimentar. Când comprimatele de Xarelto 20 mg se administrează cu alimente s-au observat creșteri ale valorilor medii ale ASC de 39% la compararea cu administrarea comprimatului în condiții de repaus alimentar, indicând o absorbție completă și o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală crescută. Xarelto 15 mg și 20 mg se administrează în timpul mesei (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ lineară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi în condiții de repaus alimentar. La administrarea după consumul de alimente, comprimatele de Xarelto 10 mg, 15 mg și 20 mg au evidențiat proporționalitate cu doza. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută și rată de absorbție scăzută, pe măsură ce doza este crescută. Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variație, CV %) se situează în intervalul 30% - 40%.

Absorbția rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastro-intestinal. S-au raportat scăderi de 29% și 56% ale valorilor ASC și  $C_{max}$  la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în partea proximală a intestinului subțire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de comprimate.

Expunerea este și mai redusă la eliberarea rivaroxaban în partea distală a intestinului subțire sau în partea ascendentă a colonului. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal față de stomac, deoarece aceasta poate determina o absorbție scăzută și o expunere la rivaroxaban corelată.

Biodisponibilitatea (ASC și  $C_{max}$ ) a fost comparabilă la administrarea de rivaroxaban 20 mg pe cale orală, sub formă de comprimat zdrobit, amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă administrată prin intermediul unui tub gastric, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al rivaroxabanului, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile și pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

### 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 morfolinonice 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 o substanță 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, eliminarea este limitată de viteza de absorbție. Eliminarea din plasmă a rivaroxaban are loc cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 5 până la 9 ore la indivizii tineri și cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11 până la 13 ore la vârstnici.

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Sex*

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

### *Pacienți vârstnici*

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.

### *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 cauzaziene, afro-americane, 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, incluzând pacienții cirofici cu clasa Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3).

### *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 (15-29 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).

### Date de farmacocinetică la pacienți

La pacienții care primesc rivaroxaban pentru tratamentul TVP acute, 20 mg o dată pe zi, concentrația medie geometrică (90% interval de predicție) 2 -4 ore și la aproximativ 24 ore după administrarea dozei (reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în timpul intervalului dintre doze) a fost de 215 (22- 535 ) și respectiv 32 (6 - 239)  $\mu\text{g} / \text{l}$ .

### 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). Relația dintre concentrația de rivaroxaban și activitatea factorului Xa a fost descrisă cel mai bine prin modelul  $E_{\text{max}}$ . 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 μg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II și III au corespuns datelelor stabilite la subiecții sănătoși.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **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, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea juvenilă.

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.

Nu s-au observat efecte asupra fertilității masculilor sau femelelor la șobolani. 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 embrio-fetală (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 fier (E172).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Pachet de inițiere a terapiei pentru primele 4 săptămâni:

Portofel din carton cu blistere din PP/folie de aluminiu conținând 42 comprimate filmate Xarelto 15 mg și 7 comprimate filmate Xarelto 20 mg.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/040

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 30 Septembrie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Mai 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu> și pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PRM)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență suplimentare detaliate în PRM-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMRi trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la schimbarea semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să pună la dispoziție un material educational, având drept țintă medicii care urmează să prescrie/utilizeze Xarelto. Materialul educațional se dorește a crește informarea cu privire la potențialul risc de sângerare în timpul tratamentului cu Xarelto și a oferi îndrumări cu privire la modul în care se poate preveni acest risc.

Materialul educațional destinat medicilor trebuie să conțină:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului
- Ghidul Prescripătorului
- Cardul de Avertizare al Pacientului [Text inclus în Anexa III]

Deținătorul Autorizație de Punere pe Piață trebuie să accepte conținutul și formatul pentru Ghidul Prescripătorului, împreună cu planul de comunicare, cu autoritatea competentă în fiecare Stat Membru înaintea distribuției materialului educațional în teritoriu. Materialul educațional destinat medicilor trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Detalii cu privire la populația cu potențial crescut de sângerare
- Recomandări cu privire la scăderea dozei pentru populația cu risc
- Indrumări cu privire la trecerea la, sau de la tratamentul cu rivaroxaban
- Necesitatea de a lua tabletele de 15 mg și 20 mg împreună cu alimente
- Rezolvarea situațiilor de supradozare
- Utilizarea testelor de coagulare și modul de interpretare
- Că toți pacienții trebuie să primească sfaturi cu privire la:
  - Semnele sau simptomele sângerării și când să solicite atenția personalului medical
  - Importanța complianței tratamentului
  - Necesitatea de a lua tabletele de 15 mg și 20 mg cu alimente
  - Necesitatea de a păstra Cardul de Avertizare al Pacientului care este inclus în fiecare ambalaj al medicamentului și de a-l avea asupra lor mereu
  - Necesitatea de a informa personalul medical asupra faptului că iau Xarelto, dacă trebuie să aibă o intervenție chirurgicală sau o procedură invazivă.

Deținătorul Autorizație de Punere pe Piață trebuie să pună la dispoziție un Card de Avertizare al Pacientului în fiecare cutie a medicamentului, textul acestuia este inclus în Anexa III.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Un program de studiu post-autorizare cu scopul de a analiza siguranța rivaroxaban în prevenția secundară a sindromului coronarian acut în afara setărilor existente în studiul clinic, în special referitor la frecvența, severitatea, gestionarea și consecințele evenimentelor de sângerare la toată populația și în special la pacienții cu risc crescut de sângerare.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rapoarte de analiză intermediare transmise în fiecare an începând cu Q4 2015, până la finalizarea programului de studiu.</li><li>• Raport de analiză cumulativ până la Q4 2017.</li><li>• Raportul final al studiului transmis până la Q4 2020.</li></ul>

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU 2,5 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 2,5 mg comprimate filmate  
rivaroxaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 2,5 mg rivaroxaban.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
20 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
196 comprimate filmate  
10 x 1 comprimate filmate  
100 x 1 comprimate filmate  
30 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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/025	14 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/026	28 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/027	56 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/028	60 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/029	98 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/030	168 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/031	196 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/032	10 x 1 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/033	100 x 1 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/035	30 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/041	20 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 2,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU) PENTRU 2,5 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 2,5 mg comprimate filmate  
rivaroxaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 2,5 mg rivaroxaban.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 100 (10 cutii cu 10 x 1) 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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/034 100 comprimate filmate (10 x 10 x 1) (ambalaj multiplu) (blistere din PP/folie de aluminiu)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 2,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)  
PENTRU 2,5 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 2,5 mg comprimate filmate  
rivaroxaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 2,5 mg rivaroxaban.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 x 1 comprimate filmate.  
Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializat separat.

**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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/034 100 comprimate filmate (10 x 10 x 1) (ambalaj multiplu) (blistere din PP/folie de aluminiu)

**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 2,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul



**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE (10 x 1 COMPRIMATE) PENTRU  
2,5 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 2,5 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**

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

**BLISTER CU 10 COMPRIMATE PENTRU 2,5 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 2,5 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**

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

**BLISTER CU 14 COMPRIMATE PENTRU 2,5 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 2,5 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**

Lun  
Mar  
Mie  
Joi  
Vin  
Sâm  
Dum

*soarele ca simbol*  
*luna ca simbol*

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU 10 MG**

**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  
10 x 1comprimate filmate  
100 x 1comprimate 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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/001	5 comprimate filmate	(blistere din PVC/PVDC/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/002	10 comprimate filmate	(blistere din PVC/PVDC/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/003	30 comprimate filmate	(blistere din PVC/PVDC/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/004	100 x 1comprimate filmate	(blistere din PVC/PVDC/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/005	5 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/006	10 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/007	30 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/008	100 x 1comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/009	10 x 1comprimate filmate	(blistere din PVC/PVDC/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/010	10 x 1comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU) PENTRU 10 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 10 mg comprimate filmate  
rivaroxaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 10 mg rivaroxaban.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 100 (10 cutii cu 10 x 1) 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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/022 100 comprimate filmate (10 x 10 x 1) (ambalaj multiplu) (blistere din PP/folie de aluminiu)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)  
PENTRU 10 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 10 mg comprimate filmate  
rivaroxaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 10 mg rivaroxaban.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 x 1 comprimate filmate  
Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializat separat.

**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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/022 100 comprimate filmate (10 x 10 x 1) (ambalaj multiplu) (blistere din PP/folie de aluminiu)

**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

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

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

**BLISTER PENTRU 10 MG**

**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**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU UNITATE COMERCIALĂ DE 15 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 15 mg comprimate filmate  
rivaroxaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 15 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate  
14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
42 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
10 x 1 comprimate filmate  
100 x 1 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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/011	14 comprimate filmate (blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/012	28 comprimate filmate (blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/013	42 comprimate filmate (blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/014	98 comprimate filmate (blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/015	10 x 1 comprimate filmate (blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/016	100 x 1 comprimate filmate (blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/038	10 comprimate filmate (blistere din PP/folie de aluminiu)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU) PENTRU 15 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 15 mg comprimate filmate  
rivaroxaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 15 mg rivaroxaban.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 100 (10 cutii cu 10 x 1) 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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/023 100 comprimate filmate (10 x 10 x 1) (ambalaj multiplu) (blistere din PP/folie de aluminiu)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)  
PENTRU 15 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 15 mg comprimate filmate  
rivaroxaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 15 mg rivaroxaban.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 x 1 comprimate filmate.  
Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializat separat.

**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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/023 100 comprimate filmate (10 x 10 x 1) (ambalaj multiplu) (blistere din PP/folie de aluminiu)

**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 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul



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

**BLISTER PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE (10 x 1 COMPRIMATE) DE  
15 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 15 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**

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

**BLISTER CU 14 COMPRIMATE DE 15 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 15 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**

Lun  
Mar  
Mie  
Joi  
Vin  
Sâm  
Dum

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

**BLISTER CU 10 COMPRIMATE DE 15 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 15 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**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE DE CARTON ȘI ETICHETA PENTRU FLACON PENTRU 15 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 15 mg comprimate filmate  
rivaroxaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 15 mg rivaroxaban.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/036 100 comprimate filmate (Flacon din PEÎD)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală. (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 15 mg (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)  
SN: (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)  
NN: (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU UNITATE COMERCIALĂ PENTRU 20 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 20 mg comprimate filmate  
rivaroxaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 20 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate  
14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
10 x 1 comprimate filmate  
100 x 1 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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/017	14 comprimate filmate	(blister din PP/fole de aluminiu)
EU/1/08/472/018	28 comprimate filmate	(blister din PP/fole de aluminiu)
EU/1/08/472/019	98 comprimate filmate	(blister din PP/fole de aluminiu)
EU/1/08/472/020	10 x 1 comprimate filmate	(blister din PP/fole de aluminiu)
EU/1/08/472/021	100 x 1 comprimate filmate	(blister din PP/fole de aluminiu)
EU/1/08/472/039	10 comprimate filmate	(blister din PP/fole de aluminiu)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU) PENTRU 20 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 20 mg comprimate filmate  
rivaroxaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 20 mg rivaroxaban.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 100 (10 cutii cu 10 x 1) 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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/024 100 comprimate filmate (10 x 10 x 1) (ambalaj multiplu) (blistere din PP/folie de aluminiu)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)  
PENTRU 20 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 20 mg comprimate filmate  
rivaroxaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 20 mg rivaroxaban.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 x 1 comprimate filmate.  
Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializat separat.

**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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/024 100 comprimate filmate (10 x 10 x 1) (ambalaj multiplu) (blistere din PP/foleie de aluminiu)

**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 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

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

**BLISTER PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE (10 x 1 COMPRIMATE)  
PENTRU 20 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 20 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**

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

**BLISTER CU 14 COMPRIMATE PENTRU 20 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 20 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**

Lun  
Mar  
Mie  
Joi  
Vin  
Sâm  
Dum

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

**BLISTER CU 10 COMPRIMATE PENTRU 20 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 20 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**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE CARTON ȘI ETICHETĂ DE FLACON PENTRU 20 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 20 mg comprimate filmate  
rivaroxaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 20 mg rivaroxaban.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/037 100 comprimate filmate (Flacon din PEÎD)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală. (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 20 mg (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)  
SN: (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)  
NN: (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)



## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE CARTON PENTRU PACHETUL DE ÎNȚIERE A TERAPIEI (42 COMPRIMATE FILMATE DE 15 MG ȘI 7 COMPRIMATE FILMATE DE 20 MG) (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg  
comprimate filmate  
rivaroxaban

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat roșu pentru săptămâna 1, 2 și 3 conține 15 mg rivaroxaban.  
Fiecare comprimat filmat maro-roșu pentru săptămâna 4 conține 20 mg rivaroxaban.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Fiecare pachet de 49 comprimate filmate conține:  
42 comprimate filmate conținând 15 mg rivaroxaban  
7 comprimate filmate conținând 20 mg rivaroxaban

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pachet de Inițiere a terapiei

Acest pachet de inițiere a terapiei este doar pentru primele 4 săptămâni de terapie.

**DOZE:**

Ziua 1 până la 21: Un comprimat de 15 mg de două ori pe zi (un comprimat de 15 mg dimineața și un comprimat seara) împreună cu alimentele.

Începând cu ziua 22: Un comprimat de 20 mg o dată pe zi (administrat la aceeași oră în fiecare zi) împreună cu alimentele.

Ziua 1 până la 21: 15 mg, 1 comprimat de două ori pe zi (un comprimat de 15 mg dimineața și un comprimat seara) împreună cu alimentele.

Începând cu ziua 22: 20 mg, 1 comprimat o dată pe zi (administrat la aceeași oră în fiecare zi) împreună cu alimentele.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/040      42 comprimate filmate de 15 mg rivaroxaban și  
7 comprimate filmate de 20 mg rivaroxaban  
(pachet de inițiere a terapiei)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**PORTOFEL DIN CARTON PENTRU PACHET DE INIȚIERE A TERAPIEI (42 COMPRIMATE FILMATE DE 15 MG ȘI 7 COMPRIMATE FILMATE DE 20 MG) (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg  
comprimate filmate  
rivaroxaban

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat roșu pentru săptămâna 1, 2 și 3 conține 15 mg rivaroxaban.  
Fiecare comprimat filmat maro-roșu pentru săptămâna 4 conține 20 mg rivaroxaban.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Fiecare pachet de comprimate filmate conține:  
42 comprimate filmate conținând 15 mg rivaroxaban  
7 comprimate filmate conținând 20 mg rivaroxaban

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pachet de Inițiere a terapiei

Acest pachet de inițiere a terapiei este doar pentru primele 4 săptămâni de terapie

Ziua 1 până la 21: 15 mg, 1 comprimat de două ori pe zi (un comprimat de 15 mg dimineața și un comprimat seara) împreună cu alimente.

Începând cu ziua 22: 20 mg, 1 comprimat o dată pe zi împreună cu alimente.

**DOZE ȘI SCHEMA DE TRATAMENT:**

Ziua 1 până la 21: Un comprimat de 15 mg de două ori pe zi (un comprimat de 15 mg dimineața și un comprimat seara) împreună cu alimentele

Începând cu ziua 22: Un comprimat de 20 mg o dată pe zi (administrat la aceeași oră în fiecare zi) împreună cu alimentele.

Tratament inițial Xarelto 15 mg de două ori pe zi Primele 3 săptămâni  
Continuarea tratamentului Xarelto 20 mg o dată pe zi Începând cu săptămâna 4  
medicul dumneavoastră pentru a asigura continuarea tratamentului.  
A se administra împreună cu alimente.

Discutați cu

Xarelto 15 mg  
Începutul tratamentului  
15 mg  
de două ori pe zi  
Data de început  
Săptămâna 1, săptămâna 2, săptămâna 3  
Ziua 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

*soarele ca simbol*  
*luna ca simbol*

Modificarea dozei  
Xarelto 20 mg  
20 mg  
o dată pe zi  
administrat la aceeași oră în fiecare zi  
Data modificării dozei  
SĂPTĂMÂNA 4  
ZIUA 22 Ziua 23 Ziua 24 Ziua 25 Ziua 26 Ziua 27 Ziua 28

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/472/040

42 comprimate filmate 15 mg rivaroxaban și  
7 comprimate filmate 20 mg rivaroxaban  
(pachet de inițiere a terapiei)

**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**

Justificare pentru neincluderea BRAILLE acceptată

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

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

**BLISTER PENTRU PACHET DE INIȚIERE A TERAPIEI(42 COMPRIMATE FILMATE DE  
15 MG ȘI 7 COMPRIMATE FILMATE DE 20 MG)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 15 mg comprimate  
Xarelto 20 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**

## CARDUL DE AVERTIZARE AL PACIENTULUI

### Cardul de Avertizare al Pacientului

Bayer (logo)

**Xarelto 2,5 mg**

**Xarelto 15 mg**

**Xarelto 20 mg**

- ◆ Păstrați acest card în permanență cu dumneavoastră
- ◆ Prezentați acest card fiecărui medic sau dentist înainte de tratament

### Sunt sub tratament anticoagulant cu Xarelto (rivaroxaban)

Numele:

Adresa:

Data nașterii:

Grupa de sânge:

Greutate:

Alte medicamente/ afecțiuni:

### În caz de urgență, vă rugăm să-l(o) înștiințați :

Numele medicului:

Numărul de telefon al medicului:

Parafa medicului:

### Vă rugăm să-l(o) înștiințați, de asemenea, pe:

Numele:

Numărul de telefon:

Relația:

### Informație pentru personalul calificat medical:

◆ Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a Xarelto, și prin urmare nu trebuie utilizată.

### Ce ar trebui să știu despre Xarelto?

- ◆ Xarelto subțiază sângele, ceea ce împiedică formarea de cheaguri de sânge periculoase.
- ◆ Xarelto trebuie luat exact cum v-a fost prescris de către medicul dumneavoastră. Pentru asigurarea protecției optime împotriva cheagurilor de sânge, **nu omiteți nicio doză**.
- ◆ Nu trebuie să încetați să luați Xarelto fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece riscul de formare a cheagurilor de sânge poate crește.
- ◆ Spuneți personalului medical despre orice alte medicamente pe care le luați în prezent, le-ați luat recent sau intenționați să începeți să le luați, înainte de a începe Xarelto.
- ◆ Spuneți personalului medical că luați Xarelto înainte de orice intervenție chirurgicală sau procedură invazivă.



### **Când trebuie să solicit asistență medicală din partea personalului medical?**

Când luați un medicament care subțiază sângele, cum este Xarelto, este important să cunoașteți reacțiile adverse posibile la acesta. Sângerarea este cea mai frecventă reacție adversă. Nu începeți să luați Xarelto dacă știți că prezentați un risc neobișnuit de sângerări, fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Anunțați imediat personalul medical imediat dacă prezentați orice semne sau simptome de sângerare cum sunt următoarele:

- ◆ durere
- ◆ umflături sau senzații de disconfort
- ◆ dureri de cap, amețeli sau slăbiciune
- ◆ învinețire neobișnuită, sângerări nazale, sângerări la nivelul gingiilor, tăieturi care iau o perioadă lungă de timp pentru a se opri sângerarea
- ◆ flux menstrual sau sângerare vaginală în cantitate mai mare ca de obicei
- ◆ sânge în urină care poate fi de culoare roz sau maro, scaune de culoare roșie sau neagră
- ◆ tuse cu sânge sau vărsături cu sânge ori care arată ca zațul de cafea

### **Cum să iau Xarelto?**

- ◆ Pentru asigurarea unei protecții optime, Xarelto
  - 2,5 mg poate fi luat cu sau fără alimente
  - 15 mg trebuie luat împreună cu alimente
  - 20 mg trebuie luat împreună cu alimente.

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Xarelto 2,5 mg comprimate filmate rivaroxaban

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse. NUMAI pentru medicamentele care fac obiectul unei monitorizări suplimentare.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- 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 numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Xarelto și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xarelto
3. Cum să luați Xarelto
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xarelto
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Xarelto și pentru ce se utilizează**

Vi s-a administrat Xarelto deoarece ați fost diagnosticat cu un sindrom coronarian acut (un grup de afecțiuni care include infarct miocardic și angină pectorală instabilă, un tip sever de durere în piept) și s-a dovedit că ați avut o creștere a unor teste cardiace de sânge.

La adulți, Xarelto reduce riscul apariției unui alt infarct miocardic sau reduce riscul de deces din cauza unei afecțiuni la nivelul inimii sau vaselor de sânge.

Xarelto conține substanța activă rivaroxaban și 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.

Xarelto nu vi se va administra de unul singur. Medicul dumneavoastră vă va spune să luați fie:

- acid acetilsalicilic (cunoscut de asemenea ca aspirină) sau
- acid acetilsalicilic plus clopidogrel sau ticlopidină.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xarelto

### Nu luați Xarelto

- dacă sunteți alergic la rivaroxaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6)
- dacă prezentați sângerări în exces
- dacă aveți o boală la nivelul unui organ al corpului care crește riscul de sângerare gravă (de exemplu, ulcer gastric, leziuni sau sângerări la nivelul creierului, intervenție recentă pe creier sau la ochi)
- dacă luați medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarină, dabigatran, apixaban sau heparină), cu excepția cazurilor în care este schimbat tratamentul anticoagulant sau aveți o linie venoasă sau arterială și primiți heparină prin această linie pentru a o menține deschisă
- dacă aveți un sindrom coronarian acut și anterior ați avut o sângerare sau un cheag de sânge în creier (accident vascular cerebral)
- 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.**

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Xarelto, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Xarelto nu trebuie utilizat în asociere cu anumite alte medicamente, care reduc coagularea sângelui, cum sunt prasugrel sau ticagrelor, altele decât acidul acetilsalicilic și clopidogrel/ticlopidină.

### Aveți grijă deosebită când utilizați Xarelto

- dacă aveți risc crescut de sângerare, de exemplu atunci când aveți:
  - o boală de rinichi severă, deoarece funcția rinichilor dumneavoastră poate fi afectată de cantitatea de medicament care acționează în corp
  - dacă luați alte medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarină, dabigatran, apixaban sau heparină), când este schimbat tratamentul anticoagulant sau când aveți o linie venoasă sau arterială și primiți heparină prin această linie pentru a o menține deschisă (vezi „Xarelto împreună cu alte medicamente”)
  - tulburări de sângerare
  - tensiune arterială foarte crescută, necontrolată prin tratament medical
  - afecțiuni ale stomacului sau intestinului, care ar putea duce la sângerare, de exemplu, inflamație a intestinelor sau stomacului, sau inflamație a esofagului, de exemplu din cauza bolii de reflux gastroesofagian (boala în care acidul din stomac trece în sus, în esofag)
  - o problemă cu vasele sanguine situate în partea posterioară a ochilor dumneavoastră (retinopatie)
  - o boală de plămâni în cazul căreia bronhiile sunt dilatate și pline cu puroi (bronșiectazie) sau dacă ați avut anterior sângerare la nivelul plămânului
  - dacă aveți vârsta peste 75 ani
  - dacă aveți greutatea de 60 kg sau mai puțin

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

### Dacă trebuie să fiți supus unei operații:

- este foarte important să luați Xarelto înainte și după operație exact în momentul în care vi s-a spus de către medicul dumneavoastră.
- În cazul în care operația implică un cateter sau injectare în coloana vertebrală (de exemplu, pentru anestezie epidurală sau spinală sau pentru reducerea durerii):
  - este foarte important să luați Xarelto înainte și după injectarea sau îndepărtarea cateterului, exact la momentul comunicat de către medicul dumneavoastră
  - spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă aveți senzație de amorțeală sau slăbiciune a picioarelor sau probleme ale intestinului sau vezicii urinare la sfârșitul anesteziei, deoarece este necesară îngrijirea medicală de urgență.

## 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.

## Xarelto împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

### - Dacă luați:

- unele medicamente pentru infecții fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posiconazol), 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, clopidogrel sau antagoniști ai vitaminei K, cum sunt warfarina și acenocumarolul)
- medicamente antiinflamatoare și calmante ale durerii (de exemplu naproxen sau acid acetilsalicilic)
- dronedaronă, un medicament pentru tratamentul bătailor anormale ale inimii

**Dacă oricare de mai sus vă este aplicabil, spuneți medicului dumneavoastră** înainte să luați Xarelto, deoarece efectul Xarelto poate fi crescut. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu acest medicament și dacă trebuie să rămâneți sub supraveghere strictă.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că prezentați un risc crescut de apariție a unor ulcere la stomac sau la nivel intestinal, poate utiliza un tratament de prevenire a ulcerului.

### - Dacă luați:

- unele medicamente pentru tratamentul epilepsiei (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital)
- medicamente pe bază de sunătoare (*Hypericum perforatum*), folosite pentru tratamentul depresiei
- rifampicină, un antibiotic

**Dacă oricare de mai sus vă este aplicabil, spuneți medicului dumneavoastră** înainte să folosiți Xarelto, deoarece efectul Xarelto poate fi redus. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vă se administreze Xarelto și dacă trebuie să fiți ținut sub supraveghere strictă.

## 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 acestui medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră, care va decide care este modalitatea corectă de tratament.

## Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Xarelto poate determina amețea (reacție adversă frecventă) sau leșin (reacție adversă mai puțin frecventă) (vezi pct. 4, „Reacții adverse posibile”). Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă aveți aceste simptome.

## Xarelto conține lactoză.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## 3. Cum să luați Xarelto

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### Cât Xarelto trebuie să utilizați

Doza recomandată este de un comprimat de 2,5 mg de două ori pe zi. Luați Xarelto la aproximativ aceeași oră în fiecare zi (de exemplu, un comprimat dimineața și unul seara). Acest medicament poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă vă este greu să înghițiți comprimatul întreg, adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte moduri în care puteți lua Xarelto. Comprimatul poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înainte de a-l lua.

Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate administra comprimatul Xarelto zdrobit, prin intermediul unui tub care ajunge în stomac.

Xarelto nu vi se va administra de unul singur. Medicul dumneavoastră vă va spune să luați fie:

- acid acetilsalicilic (cunoscut de asemenea ca aspirină) sau
- acid acetilsalicilic plus clopidogrel sau ticlopidină.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce cantitate trebuie să luați din aceste medicamente (de obicei între 75 și 100 mg acid acetilsalicilic pe zi, sau o doză zilnică de acid acetilsalicilic de 75 - 100 mg plus o doză zilnică fie de 75 mg clopidogrel, fie o doză zilnică standard de ticlopidină).

### **Când trebuie să luați Xarelto**

Tratamentul cu Xarelto trebuie inițiat cât mai curând posibil după stabilizarea sindromului coronarian acut, cel mai devreme la 24 ore după internarea în spital și în momentul în care tratamentul anticoagulant parenteral (administrat injectabil) ar trebui, în mod normal, să fie întrerupt.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

### **Dacă luați mai mult Xarelto decât trebuie**

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**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă ați omis o doză, luați doza următoare la ora obișnuită.

### **Dacă încetați să luați Xarelto**

Luați Xarelto în mod regulat și atâta timp cât medicul dumneavoastră vă prescrie acest medicament.

Nu încetați să luați Xarelto fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să luați acest medicament, acest lucru poate crește riscul de a avea un alt atac de cord sau accident vascular cerebral, sau poate crește riscul de deces din cauza unei afecțiuni la nivelul inimii sau vaselor de sânge.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, 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. Sângerarea excesivă poate duce la o scădere bruscă a tensiunii arteriale (șoc). În unele cazuri sângerarea poate să nu fie evidentă.

### **Reacții adverse posibile care pot fi semne de sângerare:**

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- sângerare prelungită sau abundentă
- slăbiciune foarte pronunțată, oboseală, paloare, amețală, durere de cap, umflături inexplicabile, senzație de lipsă de aer, durere în piept sau angină pectorală, care pot fi semne de sângerare.

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

## **Lista generală a reacțiilor adverse posibile:**

### **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, sângerare urogenitală (inclusiv prezența sângelui în urină și sângerare menstruală abundentă), sângerare nazală, sângerare la nivelul gingiilor
- sângerare la nivelul ochiului (inclusiv sângerare la nivelul albului ochilor)
- sângerare la nivelul țesuturilor sau a unei cavități a corpului (hematoame, vânătăi)
- tuse cu sânge
- sângerare la nivelul pielii sau sub piele
- sângerare după o operație
- scurgeri de sânge sau lichid de la nivelul plăgii chirurgicale
- edeme la nivelul membrelor
- durere la nivelul membrelor
- febră
- scăderea numărului de celule roșii din sânge, care poate duce la paloarea pielii și poate determina slăbiciune sau senzația de lipsă de aer
- durere de stomac, indigestie, senzație sau stare de rău, constipație, diaree
- tensiune arterială mică (simptomele pot fi senzația de amețeală sau leșin la ridicarea în picioare)
- scăderea tonusului și a energiei în general (slăbiciune, oboseală), durere de cap, amețeli, leșin
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi ale pielii
- afectarea funcționării rinichilor (poate fi observată în testele realizate de către medicul dumneavoastră)
- analizele de sânge pot arăta creșteri ale unor enzime hepatice

### **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului
- sângerarea la nivelul unei articulații, care cauzează durere și umflare
- leșin
- stare de rău
- senzație de gură uscată
- bătăi rapide ale inimii
- reacții alergice, inclusiv reacții alergice la nivelul pielii
- urticarie
- tulburări ale funcțiilor ficatului (pot fi observate prin analize efectuate de medicul dumneavoastră)
- analizele de sânge pot arăta creșteri ale bilirubinei, ale unor enzime pancreatice sau hepatice sau ale numărului de trombocite

### **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- sângerare la nivelul unui mușchi
- umflături localizate
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- acumulare de sânge (hematom) în zona inghinală ca o complicație a unei proceduri cardiace, prin care un cateter se introduce în artera piciorului dumneavoastră (pseudoanevrism)

### **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- presiune crescută în interiorul mușchilor de la mâini sau picioare, după o sângerare, care poate duce la durere, umflare, senzații modificate, amorțeală sau paralizie (sindrom de compartiment după o sângerare)
- insuficiență renală după o sângerare severă

### S-au raportat următoarele reacții adverse după autorizare:

- Angioedem sau edem alergic (umflare a feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului)
- Colestază (scăderea fluxului biliar), hepatită inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamarea ficatului inclusiv leziuni hepatice)
- Trombocitopenie (număr scăzut de trombocite, care sunt celule care ajută la coagularea sângelui).

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Xarelto**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie 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.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Xarelto**

- Substanța activă este rivaroxaban. Fiecare comprimat conține rivaroxaban 2,5 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 galben de fer (E172).

### **Cum arată Xarelto și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Xarelto 2,5 mg sunt de culoare galben-deschis, rotunde, biconvexe și imprimate transversal cu BAYER pe una din fețe și cu „2,5” și un triunghi pe cealaltă față.

Ele sunt disponibile în cutii cu blistere conținând 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 sau 196 comprimate filmate sau blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate în cutii a 10 x 1 sau 100 x 1 sau ambalaje multiple conținând 10 cutii, fiecare având 10 x 1 comprimate filmate.

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

### **Fabricantul**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese



## Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

### **България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

### **Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

### **Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

### **Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

### **Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

### **Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

### **España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

### **France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

### **Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

### **Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

### **Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

### **Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

### **Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

### **Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

### **Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

### **Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

### **Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

### **Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

### **Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

### **Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

### **Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

### **Polska**

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

### **Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

### **România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

### **Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

### **Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

### **Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

### **Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

### **United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1635-563000

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu> și pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Xarelto 10 mg comprimate filmate rivaroxaban

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse. NUMAI pentru medicamentele care fac obiectul unei monitorizări suplimentare.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- 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 numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Xarelto și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xarelto
3. Cum să luați Xarelto
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xarelto
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Xarelto și pentru ce se utilizează**

Xarelto conține rivaroxaban ca și substanță activă și este utilizat la adulți pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge în vene, 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. Acesta acționează prin blocarea unui factor de coagulare (factorul Xa), reducând astfel tendința sângelui de a forma cheaguri.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xarelto**

##### **Nu luați Xarelto**

- dacă sunteți alergic la rivaroxaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6)
- dacă prezentați sângerări în exces
- dacă aveți o boală la nivelul unui organ al corpului care crește riscul de sângerare gravă (de exemplu ulcer gastric, leziuni sau sângerări la nivelul creierului, intervenție recentă pe creier sau la ochi)
- dacă luați medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarină, dabigatran, apixaban sau heparină), cu excepția cazurilor în care este schimbat tratamentul anticoagulant sau aveți o linie venoasă sau arterială și primiți heparină prin această linie pentru a o menține deschisă
- 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.**

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Xarelto, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **Aveți grijă deosebită când utilizați Xarelto**

- dacă aveți risc crescut de sângerare, de exemplu atunci când aveți:
  - o boală de rinichi moderată sau severă, deoarece funcția rinichilor dumneavoastră poate fi afectată de cantitatea de medicament care acționează în corp
  - dacă luați alte medicamente pentru a preveni coagularea sângelui (de exemplu warfarină, dabigatran, apixaban sau heparină), atunci când schimbați tratamentul anticoagulant sau când primiți heparină printr-o linie venoasă sau arterială pentru a o menține deschisă (vezi pct. „Xarelto împreună cu alte medicamente”)
  - tulburări de sângerare
  - presiune arterială foarte crescută, necontrolată prin tratament medical
  - afecțiuni ale stomacului sau intestinului, care ar putea duce la sângerare, de exemplu, inflamație a intestinelor sau stomacului, sau inflamație a esofagului, de exemplu din cauza bolii de reflux gastroesofagian (boala în care acidul din stomac trece în sus, în esofag)
  - o problemă cu vasele sanguine situate în partea posterioară a ochilor dumneavoastră (retinopatie)
  - o boală de plămâni în cazul căreia bronhiile sunt dilatate și pline cu puroi (bronșiectazie) sau dacă ați avut anterior sângerare la nivelul plămânului.

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

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 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.

### **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.

### **Xarelto împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

#### **- Dacă luați:**

- unele medicamente pentru infecții fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posiconazol), 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, clopidogrel sau antagoniști ai vitaminei K, cum sunt warfarina și acenocumarolul)
- medicamente antiinflamatoare și calmante ale durerii (de exemplu naproxen sau acid acetilsalicilic)
- dronedaronă, un medicament pentru tratamentul bătăilor anormale ale inimii.

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

Dacă medicul dumneavoastră consideră că prezentați un risc crescut de apariție a unor ulcere la stomac sau la nivel intestinal, poate utiliza un tratament de prevenire a ulcerului.

**- Dacă luați:**

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

**Dacă sunteți în oricare dintre aceste situații, spuneți medicului dumneavoastră înainte să folosiți Xarelto**, deoarece efectul Xarelto poate fi redus. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze Xarelto și dacă trebuie să fiți ținut sub supraveghere strictă.

### **Sarcina și alăptarea**

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

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Xarelto poate determina amețea ( reacție adversă frecventă) sau leșin ( reacție adversă mai puțin frecventă) (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă aveți aceste simptome.

### **Xarelto conține lactoză.**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Xarelto**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cât Xarelto trebuie să utilizați**

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

Înghițiți comprimatul, de preferință cu apă.

Xarelto poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă vă este greu să înghițiți comprimatul întreg, adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte moduri în care puteți lua Xarelto. Comprimatul poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înainte de a-l lua.

Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate administra comprimatul Xarelto zdrobit, prin intermediul unui tub care ajunge în stomac.

### **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 Xarelto decât trebuie**

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 medicament, 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. Sângerarea excesivă poate duce la o scădere bruscă a tensiunii arteriale (șoc). În unele cazuri sângerarea poate să nu fie evidentă.

### **Reacții adverse posibile care pot fi semne de sângerare:**

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- sângerare prelungită sau abundentă
- slăbiciune foarte pronunțată, oboseală, paloare, amețală, durere de cap, umflături inexplicabile, senzație de lipsă de aer, durere în piept sau angină pectorală, care pot fi semne de sângerare.

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

### **Lista generală a reacțiilor adverse posibile:**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, sângerare urogenitală (inclusiv prezența sângelui în urină și sângerare menstruală abundentă), sângerare nazală, sângerare la nivelul gingiilor
- sângerare la nivelul ochiului (inclusiv sângerare la nivelul albului ochilor)
- sângerare la nivelul țesuturilor sau a unei cavități a corpului (hematoame, vânătăi)
- tuse cu sânge
- sângerare la nivelul pielii sau sub piele
- sângerare după o operație
- scurgeri de sânge sau lichid de la nivelul plăgii chirurgicale
- umflături la nivelul membrelor
- durere la nivelul membrelor
- febră
- scăderea numărului de celule roșii din sânge, care poate duce la paloarea pielii și poate determina slăbiciune sau senzația de lipsă de aer
- durere de stomac, indigestie, senzație sau stare de rău, constipație, diaree
- tensiune arterială mică (simptomele pot fi senzația de amețală sau leșin la ridicarea în picioare)
- scăderea tonusului și a energiei în general (slăbiciune, oboseală), durere de cap, amețeli
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi ale pielii
- afectarea funcționării rinichilor (poate fi observată în testele realizate de către medicul dumneavoastră)
- analizele de sânge pot arăta creșteri ale unor enzime hepatice

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului

- sângerarea la nivelul unei articulații, care cauzează durere și umflare
- leșin
- stare de rău
- senzație de gură uscată
- bătăi rapide ale inimii
- reacții alergice, inclusiv reacții alergice la nivelul pielii
- urticarie
- tulburări ale funcțiilor ficatului (pot fi observate prin analize efectuate de medicul dumneavoastră)
- analizele de sânge pot arăta creșteri ale bilirubinei, ale unor enzime pancreatice sau hepatice sau ale numărului de trombocite

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- sângerare la nivelul unui mușchi
- umflături localizate
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- acumulare de sânge (hematom) în zona inghinală ca o complicație a unei proceduri cardiace, prin care un cateter se introduce în artera piciorului dumneavoastră (pseudoanevrism)

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- presiune crescută în interiorul mușchilor de la mâini sau picioare, după o sângerare, care poate duce la durere, umflare, senzații modificate, amorțeală sau paralizie (sindrom de compartiment după o sângerare)
- insuficiență renală după o sângerare severă

S-au raportat următoarele reacții adverse după autorizare:

- Angioedem sau edem alergic (umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului)
- Colestază (scăderea fluxului biliar), hepatită inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamarea ficatului inclusiv leziuni hepatice)
- Trombocitopenie (număr scăzut de trombocite, care sunt celule care ajută la coagularea sângelui).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Xarelto**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie 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.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **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.  
Filmul comprimatului: macrogol 3350, hipromeloză, dioxid de titan (E 171), oxid roșu de fer (E 172).

### **Cum arată Xarelto și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate Xarelto 10 mg sunt de culoare roșu-deschis, rotunde, biconvexe 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 sau 30 de comprimate filmate sau blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate în cutii a 10 x 1 sau 100 x 1 sau în ambalaje multiple conținând 10 cutii, fiecare având 10 x 1 comprimate filmate.

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

### **Fabricantul**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

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

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1635-563000

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu> și pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.



## Prospect: Informații pentru utilizator

**Xarelto 15 mg comprimate filmate**

**Xarelto 20 mg comprimate filmate**

rivaroxaban

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse. NUMAI pentru medicamentele care fac obiectul unei monitorizări suplimentare.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- 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 numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Xarelto și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xarelto
3. Cum să luați Xarelto
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xarelto
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Xarelto și pentru ce se utilizează**

Xarelto conține rivaroxaban ca și substanță activă și este utilizat la adulți pentru:

- a preveni formarea cheagurilor de sânge în creier (accident vascular cerebral) și pe alte vase de sânge din organismul dumneavoastră dacă aveți un ritm neregulat al inimii numit fibrilație atrială non-valvulară.
- a trata cheagurile de sânge formate pe venele de la picioare (tromboză venoasă profundă) și în vasele de sânge din plămâni (embolie pulmonară) și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vasele de sânge de la picioare și/sau din plămâni.

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

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xarelto

### Nu luați Xarelto

- dacă sunteți alergic la rivaroxaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6)
- dacă prezentați sângerări în exces
- dacă aveți o boală sau afecțiune la nivelul unui organ al corpului care crește riscul de sângerare severă (de exemplu ulcer gastric, leziuni sau sângerări la nivelul creierului, intervenție recentă la nivelul creierului sau la nivelul ochiului)
- dacă luați medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarina, dabigatran, apixaban sau heparina), cu excepția cazurilor în care este schimbat tratamentul anticoagulant sau aveți o linie venoasă sau arterială și primiți heparină prin această linie pentru a o menține deschisă
- dacă aveți o boală de ficat care poate duce la risc crescut de sângerare, inclusiv boală de ficat moderată sau severă
- dacă sunteți gravidă sau alăptați

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

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Xarelto, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### Aveți grijă deosebită când utilizați Xarelto

- dacă aveți risc crescut de sângerare, de exemplu atunci când aveți:
  - boală de rinichi severă, deoarece funcția rinichilor dumneavoastră poate fi afectată de cantitatea de medicament care acționează în corp
  - dacă luați alte medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarina, dabigatran, apixaban sau heparina), când este schimbat tratamentul anticoagulant sau când aveți o linie venoasă sau arterială și primiți heparină prin această linie pentru a o menține deschisă (vezi pct. „Xarelto împreună cu alte medicamente”)
  - tulburări de sângerare
  - presiune arterială foarte crescută, necontrolată prin tratament medical
  - afecțiuni ale stomacului sau intestinului, care ar putea duce la sângerare, de exemplu, inflamație a intestinelor sau stomacului, sau inflamație a esofagului, de exemplu din cauza bolii de reflux gastroesofagian (boala în care acidul din stomac trece în sus, în esofag)
  - probleme ale vaselor sanguine situate în partea posterioară a ochilor dumneavoastră (retinopatie)
  - o boală de plămâni în cazul căreia bronhiile sunt dilatate și pline cu puroi (*bronșectazie*) sau dacă ați avut anterior sângerare la nivelul plămânului
- dacă aveți valvă protetică la nivelul inimii
- dacă medicul dumneavoastră constată că aveți presiunea sângelui instabilă sau dacă este planificat un alt tratament sau o intervenție chirurgicală pentru înlăturarea unui cheag de sânge din plămâni.

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

### Dacă trebuie să fiți supus unei operații:

- este foarte important să luați Xarelto înainte și după operație exact în momentul în care vi s-a spus de către medicul dumneavoastră.
- În cazul în care operația implică un cateter sau injectare în coloana vertebrală (de exemplu, pentru anestezie epidurală sau spinală sau pentru reducerea durerii):
  - este foarte important să luați Xarelto înainte și după injectarea sau îndepărtarea cateterului, exact la momentul comunicat de către medicul dumneavoastră
  - spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă aveți senzație de amorțeală sau slăbiciune a picioarelor sau probleme ale intestinului sau vezicii urinare la sfârșitul anesteziei, deoarece este necesară îngrijirea medicală de urgență.

## 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.

## Xarelto împreună cu alte medicamente

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

### - Dacă luați:

- unele medicamente pentru infecții fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posiconazol), 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, clopidogrel sau antagoniști ai vitaminei K, cum sunt warfarina sau acenocumarol)
- medicamente antiinflamatoare și calmante ale durerii (de exemplu naproxen sau acid acetilsalicilic)
- dronedaronă, un medicament pentru tratamentul bătailor anormale ale inimii

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

Dacă medicul dumneavoastră consideră că prezentați un risc crescut de apariție a unor ulcere la stomac sau la nivel intestinal, poate utiliza un tratament de prevenire a ulcerului.

### - Dacă luați:

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

**Dacă sunteți în oricare dintre aceste situații, spuneți medicului dumneavoastră** înainte să folosiți Xarelto, deoarece efectul Xarelto poate fi redus. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze Xarelto și dacă trebuie să fiți ținut sub supraveghere strictă.

## Sarcina și alăptarea

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

## Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Xarelto poate determina amețeală (reacție adversă frecventă) sau leșin (reacție adversă mai puțin frecventă) (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă aveți aceste simptome.

## Xarelto conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## 3. Cum să luați Xarelto

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cât Xarelto trebuie să utilizați**

- Pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge în creier (*accident vascular cerebral*) și pe alte vase de sânge din organismul dumneavoastră  
Doza recomandată este de un comprimat de 20 mg o dată pe zi.  
Dacă aveți probleme la rinichi, doza poate fi redusă la un comprimat de 15 mg o dată pe zi.
- Pentru a trata cheagurile de sânge formate pe venele de la picioare și cheagurile de sânge din vasele de sânge din plămâni, și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge  
Doza recomandată este de un comprimat de 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. Pentru tratamentul după cele 3 săptămâni, doza recomandată este de un comprimat de 20 mg o dată pe zi.  
Dacă aveți probleme la rinichi, medicul dumneavoastră poate decide să reducă doza de tratament după 3 săptămâni la un comprimat de 15 mg o dată pe zi dacă riscul de sângerare este mai mare decât riscul de a avea un alt cheag de sânge.

Înghițiți comprimatul(ele), de preferință cu apă.  
Luați Xarelto în timpul mesei.

Dacă vă este greu să înghițiți comprimatul întreg, adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte moduri în care puteți lua Xarelto. Comprimatul poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înainte de a-l lua. Acest amestec trebuie urmat imediat de alimente. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate administra comprimatul Xarelto zdrobit, prin intermediul unui tub care ajunge în stomac.

### **Când trebuie să luați Xarelto**

Luați comprimatul(ele) în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă spune să vă opriți.  
Încercați să luați comprimatul(ele) la aceeași oră în fiecare zi, pentru a vă aduce aminte mai ușor.  
Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

Pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge la nivelul creierului (*accident vascular cerebral*) și al altor vase de sânge din corpul dumneavoastră:

În cazul în care bătăile inimii dumneavoastră trebuie să fie aduse la normal prin procedura numită cardioversie, luați Xarelto la momentul la care vă spune medicul dumneavoastră.

### **Dacă luați mai mult Xarelto decât trebuie**

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 luați un comprimat de 20 mg sau un comprimat de 15 mg o dată pe zi și ați omis o doză, luați comprimatul imediat ce vă amintiți. Nu luați mai mult de un comprimat într-o singură zi pentru a compensa doza uitată. Luați următorul comprimat în ziua următoare și apoi continuați să luați un comprimat pe zi în mod obișnuit.
- Dacă luați un comprimat de 15 mg de două ori pe zi și ați omis o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Nu luați mai mult de două comprimate de 15 mg într-o singură zi. Dacă uitați să luați o doză, puteți lua două comprimate de 15 mg în același timp pentru a administra un total de două comprimate (30 mg) într-o singură zi. În ziua următoare trebuie să continuați să luați un comprimat de 15 mg de două ori pe zi în mod obișnuit.

### **Dacă încetați să luați Xarelto**

Nu încetați să luați Xarelto fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece Xarelto tratează și previne tulburări grave.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, 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 sângerare care poate pune viața în pericol. Sângerarea excesivă poate duce la o scădere bruscă a tensiunii arteriale (șoc). În unele cazuri sângerarea poate să nu fie evidentă.

##### **Reacții adverse posibile care pot fi semne de sângerare:**

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- sângerare prelungită sau abundentă
- slăbiciune foarte pronunțată, oboseală, paloare, amețală, durere de cap, umflături inexplicabile, senzație de lipsă de aer, durere în piept sau angină pectorală, care pot fi semne de sângerare.

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

##### **Lista generală a reacțiilor adverse posibile:**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, sângerare urogenitală (inclusiv prezența sângelui în urină și sângerare menstruală abundentă), sângerare nazală, sângerare la nivelul gingiilor
- sângerare la nivelul ochiului (inclusiv sângerare la nivelul albului ochilor)
- sângerări la nivelul țesuturilor sau a unei cavități a corpului (hematoame, echimoze (vânătăi))
- tuse cu sânge
- sângerare la nivelul pielii sau sub piele
- sângerare după operație
- scurgeri de sânge sau lichid de la nivelul plăgii chirurgicale
- umflături (edeme) la nivelul membrelor
- durere la nivelul membrelor
- febră
- scăderea numărului de celule roșii din sânge, care poate duce la paloarea pielii și poate determina slăbiciune sau senzația de lipsă de aer
- durere de stomac, indigestie, senzație sau stare de rău, constipație, diaree
- tensiune arterială mică (simptomele pot fi senzația de amețală sau leșin la ridicarea în picioare)
- scăderea tonusului și a energiei în general (slăbiciune, oboseală), durere de cap, amețeli, leșin
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi ale pielii
- afectarea funcționării rinichilor (poate fi observată în testele realizate de către medicul dumneavoastră)
- analizele de sânge pot arăta creșteri ale unor enzime din ficat

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului
- sângerarea la nivelul unei articulații, care cauzează durere și umflare
- leșin
- stare generală de rău
- senzație de gură uscată
- bătăi rapide ale inimii
- reacții alergice, inclusiv reacții alergice la nivelul pielii
- urticarie
- tulburări ale funcțiilor ficatului (pot fi observate prin analize efectuate de medicul dumneavoastră)
- analizele de sânge pot arăta creșteri ale bilirubinei, ale unor enzime pancreatice sau ale numărului de trombocite

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- sângerare la nivelul unui mușchi
- umflături localizate
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)

- acumulare de sânge (hematom) în zona inghinală ca o complicație a unei proceduri cardiace, prin care un cateter se introduce în artera piciorului dumneavoastră (pseudoanevrism)

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- presiune crescută în interiorul mușchilor de la picioare sau brațe după o sângerare, care poate duce la durere, umflare, senzații modificate, amorțeală sau paralizie (sindrom de compartiment după o sângerare)
- insuficiență renală după o sângerare severă

S-au raportat următoarele reacții adverse după autorizare:

- Angioedem sau edem alergic (umflare a feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului)
- Colestază (scăderea fluxului biliar), hepatită inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamarea ficatului inclusiv leziuni hepatice)
- Trombocitopenie (număr scăzut de trombocite, care sunt celule care ajută la coagularea sângelui).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Xarelto**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie 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.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Xarelto**

- Substanța activă este rivaroxaban. Fiecare comprimat conține rivaroxaban 15 mg sau 20 mg.
- Celelalte componente sunt:  
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, hipromeloză, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu.  
Filmul comprimatului: macrogol 3350, hipromeloză, dioxid de titan (E 171), oxid roșu de fier (E 172).

### **Cum arată Xarelto și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Xarelto 15 mg sunt de culoare roșie, rotunde, biconvexe și imprimate transversal cu BAYER pe una din fețe și cu „15” și un triunghi pe cealaltă față.

Ele sunt disponibile în cutii cu blistere conținând 10, 14, 28, 42 sau 98 comprimate sau blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate în cutii a 10 x1 sau 100 x 1 sau în ambalaje multiple conținând 10 cutii, fiecare având 10 x 1 comprimate filmate sau în flacoane conținând 100 comprimate filmate.

Comprimatele filmate de Xarelto 20 mg sunt de culoare maro-roșu, rotunde, biconvexe și imprimate transversal cu BAYER pe una din fețe și cu „20” și un triunghi pe cealaltă față.

Ele sunt disponibile în cutii cu blistere conținând 10, 14, 28, sau 98 comprimate sau blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate în cutii a 10 x1 sau 100 x 1 sau în ambalaje multiple conținând 10 cutii, fiecare având 10 x 1 comprimate filmate sau în flacoane conținând 100 comprimate filmate.

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

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**Fabricantul**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België / Belgique / Belgian**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

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

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1635-563000

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu> și pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.



## Prospect: Informații pentru utilizator

**Xarelto 15 mg comprimate filmate**

**Xarelto 20 mg comprimate filmate**

**Tratament de Inițiere a terapiei**

rivaroxaban

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse. NUMAI pentru medicamentele care fac obiectul unei monitorizări suplimentare.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- 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 numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Xarelto și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xarelto
3. Cum să luați Xarelto
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xarelto
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Xarelto și pentru ce se utilizează**

Xarelto conține rivaroxaban ca și substanță activă și este utilizat la adulți pentru:

- a trata cheagurile de sânge formate pe venele de la picioare (tromboză venoasă profundă) și în vasele de sânge din plămâni (embolie pulmonară), și pentru a preveni reparația cheagurilor de sânge în vasele de sânge de la picioare și/sau din plămâni.

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

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xarelto

### Nu luați Xarelto

- dacă sunteți alergic la rivaroxaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6)
- dacă prezentați sângerări în exces
- dacă aveți o boală sau afecțiune la nivelul unui organ al corpului care crește riscul de sângerare severă (de exemplu ulcer gastric, leziuni sau sângerări la nivelul creierului, intervenție recentă la nivelul creierului sau la nivelul ochiului)
- dacă luați medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarina, dabigatran, apixaban sau heparina), cu excepția cazurilor în care este schimbat tratamentul anticoagulant sau aveți o linie venoasă sau arterială și primiți heparină prin această linie pentru a o menține deschisă
- dacă aveți o boală de ficat care poate duce la risc crescut de sângerare, inclusiv boală de ficat moderată sau severă
- dacă sunteți gravidă sau alăptați

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

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Xarelto, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### Aveți grijă deosebită când utilizați Xarelto

- dacă aveți risc crescut de sângerare, de exemplu atunci când aveți:
  - boală de rinichi severă, deoarece funcția rinichilor dumneavoastră poate fi afectată de cantitatea de medicament care acționează în corp
  - dacă luați alte medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarina, dabigatran, apixaban sau heparina), când este schimbat tratamentul anticoagulant sau când aveți o linie venoasă sau arterială și primiți heparină prin această linie pentru a o menține deschisă (vezi pct. „Xarelto împreună cu alte medicamente”)
  - tulburări de sângerare
  - presiune arterială foarte crescută, necontrolată prin tratament medical
  - afecțiuni ale stomacului sau intestinului, care ar putea duce la sângerare, de exemplu, inflamație a intestinelor sau stomacului, sau inflamație a esofagului, de exemplu din cauza bolii de reflux gastroesofagian (boala în care acidul din stomac trece în sus, în esofag)
  - probleme ale vaselor sanguine situate în partea posterioară a ochilor dumneavoastră (retinopatie)
  - o boală de plămâni în cazul căreia bronhiile sunt dilatate și pline cu puroi (*bronșectazie*) sau dacă ați avut anterior sângerare la nivelul plămânului
- dacă aveți valvă protetică la nivelul inimii
- dacă medicul dumneavoastră constată că aveți presiunea sângelui instabilă sau dacă este planificat un alt tratament sau o intervenție chirurgicală pentru înlăturarea unui cheag de sânge din plămâni.

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

### Dacă trebuie să fiți supus unei operații:

- este foarte important să luați Xarelto înainte și după operație exact în momentul în care vi s-a spus de către medicul dumneavoastră.
- În cazul în care operația implică un cateter sau injectare în coloana vertebrală (de exemplu, pentru anestezie epidurală sau spinală sau pentru reducerea durerii):
  - este foarte important să luați Xarelto înainte și după injectarea sau îndepărtarea cateterului, exact la momentul comunicat de către medicul dumneavoastră
  - spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă aveți senzație de amorțeală sau slăbiciune a picioarelor sau probleme ale intestinului sau vezicii urinare la sfârșitul anesteziei, deoarece este necesară îngrijirea medicală de urgență.

### **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.

### **Xarelto împreună cu alte medicamente**

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

#### **- Dacă luați:**

- unele medicamente pentru infecții fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posiconazol), 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, clopidogrel sau antagoniști ai vitaminei K, cum sunt warfarina sau acenocumarol)
- medicamente antiinflamatoare și calmante ale durerii (de exemplu naproxen sau acid acetilsalicilic)
- dronedaronă, un medicament pentru tratamentul bătailor anormale ale inimii

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

Dacă medicul dumneavoastră consideră că prezentați un risc crescut de apariție a unor ulcere la stomac sau la nivel intestinal, poate utiliza un tratament de prevenire a ulcerului.

#### **- Dacă luați:**

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

**Dacă sunteți în oricare dintre aceste situații, spuneți medicului dumneavoastră** înainte să folosiți Xarelto, deoarece efectul Xarelto poate fi redus. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze Xarelto și dacă trebuie să fiți ținut sub supraveghere strictă.

### **Sarcina și alăptarea**

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

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Xarelto poate determina amețeală (reacție adversă frecventă) sau leșin (reacție adversă mai puțin frecventă) (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă aveți aceste simptome.

### **Xarelto conține lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Xarelto**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cât Xarelto trebuie să utilizați**

Doza recomandată este de un comprimat de 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. Pentru tratamentul după cele 3 săptămâni, doza recomandată este de un comprimat de 20 mg o dată pe zi. Acest pachet de inițiere a terapiei Xarelto 15 mg și 20 mg este doar pentru primele 4 săptămâni de tratament. La finalizarea acestui pachet, tratamentul va continua cu Xarelto 20 mg o dată pe zi așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Dacă aveți probleme la rinichi, medicul dumneavoastră poate decide să reducă doza de tratament după 3 săptămâni la un comprimat de 15 mg o dată pe zi dacă riscul de sângerare este mai mare decât riscul de a avea un alt cheag de sânge.

Înghițiți comprimatul(ele), de preferință cu apă.

Luați Xarelto în timpul mesei.

Dacă vă este greu să înghițiți comprimatul întreg, adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte moduri în care puteți lua Xarelto. Comprimatul poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înainte de a-l lua. Acest amestec trebuie urmat imediat de alimente. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate administra comprimatul Xarelto zdrobit, prin intermediul unui tub care ajunge în stomac.

### **Când trebuie să luați Xarelto**

Luați comprimatul(ele) în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă spune să vă opriți.

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

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

### **Dacă luați mai mult Xarelto decât trebuie**

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 luați un comprimat de 15 mg de două ori pe zi și ați omis o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Nu luați mai mult de două comprimate de 15 mg într-o singură zi. Dacă uitați să luați o doză, puteți lua două comprimate de 15 mg în același timp pentru a administra un total de două comprimate (30 mg) într-o singură zi. În ziua următoare trebuie să continuați să luați un comprimat de 15 mg de două ori pe zi în mod obișnuit.

- Dacă luați un comprimat de 20 mg sau un comprimat de 15 mg o dată pe zi și ați omis o doză, luați comprimatul imediat ce vă amintiți. Nu luați mai mult de un comprimat într-o singură zi pentru a compensa doza uitată. Luați următorul comprimat în ziua următoare și apoi continuați să luați un comprimat pe zi în mod obișnuit.

### **Dacă încetați să luați Xarelto**

Nu încetați să luați Xarelto fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece Xarelto tratează și previne tulburări grave.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, 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 sângerare care poate pune viața în pericol. Sângerarea excesivă poate duce la o scădere bruscă a tensiunii arteriale (șoc). În unele cazuri sângerarea poate să nu fie evidentă.

**Reacții adverse posibile care pot fi semne de sângerare:**

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- sângerare prelungită sau abundentă
- slăbiciune foarte pronunțată, oboseală, paloare, amețeală, durere de cap, umflături inexplicabile, senzație de lipsă de aer, durere în piept sau angină pectorală, care pot fi semne de sângerare.

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

**Lista generală a reacțiilor adverse posibile:**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, sângerare urogenitală (inclusiv prezența sângelui în urină și sângerare menstruală abundentă), sângerare nazală, sângerare la nivelul gingiilor
- sângerare la nivelul ochiului (inclusiv sângerare la nivelul albului ochilor)
- sângerări la nivelul țesuturilor sau a unei cavități a corpului (hematoame, echimoze (vânătăi))
- tuse cu sânge
- sângerare la nivelul pielii sau sub piele
- sângerare după operație
- scurgeri de sânge sau lichid de la nivelul plăgii chirurgicale
- umflături (edeme) la nivelul membrelor
- durere la nivelul membrelor
- febră
- scăderea numărului de celule roșii din sânge, care poate duce la paloarea pielii și poate determina slăbiciune sau senzația de lipsă de aer
- durere de stomac, indigestie, senzație sau stare de rău, constipație, diaree
- tensiune arterială mică (simptomele pot fi senzația de amețeală sau leșin la ridicarea în picioare)
- scăderea tonusului și a energiei în general (slăbiciune, oboseală), durere de cap, amețeli, leșin
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi ale pielii
- afectarea funcționării rinichilor (poate fi observată în testele realizate de către medicul dumneavoastră)
- analizele de sânge pot arăta creșteri ale unor enzime din ficat

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului
- sângerarea la nivelul unei articulații, care cauzează durere și umflare
- leșin
- stare generală de rău
- senzație de gură uscată
- bătăi rapide ale inimii
- reacții alergice, inclusiv reacții alergice la nivelul pielii
- urticarie
- tulburări ale funcțiilor ficatului (pot fi observate prin analize efectuate de medicul dumneavoastră)
- analizele de sânge pot arăta creșteri ale bilirubinei, ale unor enzime pancreatice sau ale numărului de trombocite

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- sângerare la nivelul unui mușchi
- umflături localizate
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- acumulare de sânge (hematom) în zona inghinală ca o complicație a unei proceduri cardiace, prin care un cateter se introduce în artera piciorului dumneavoastră (pseudoanevrism)

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- presiune crescută în interiorul mușchilor de la picioare sau brațe după o sângerare, care poate duce la durere, umflare, senzații modificate, amorțeală sau paralizie (sindrom de compartiment după o sângerare)
- insuficiență renală după o sângerare severă

S-au raportat următoarele reacții adverse după autorizare:

- Angioedem sau edem alergic (umflare a feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului)
- Colestază (scăderea fluxului biliar), hepatită inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamarea ficatului inclusiv leziuni hepatice)
- Trombocitopenie (număr scăzut de trombocite, care sunt celule care ajută la coagularea sângelui).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Xarelto**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie 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.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Xarelto**

- Substanța activă este rivaroxaban. Fiecare comprimat conține 15 mg sau respectiv 20 mg rivaroxaban.
- Celelalte componente sunt:  
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, hipromeloză, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu.  
Filmul comprimatului: macrogol 3350, hipromeloză, dioxid de titan (E 171), oxid roșu de fier (E 172).

### **Cum arată Xarelto și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Xarelto 15 mg sunt de culoare roșie, rotunde, biconvexe și imprimate transversal cu BAYER pe una din fețe și cu „15” și un triunghi pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Xarelto 20 mg sunt de culoare maro-roșu, rotunde, biconvexe și imprimate transversal cu BAYER pe una din fețe și cu „20” și un triunghi pe cealaltă față.

Pachetul de inițiere a terapiei pentru primele 4 săptămâni: fiecare pachet de 49 comprimate filmate pentru primele 4 săptămâni conține:

42 comprimate filmate conținând 15 mg rivaroxaban și 7 comprimate filmate conținând 20 mg rivaroxaban într-un portofel.

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

## **Fabricantul**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

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

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1635-563000

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu> și pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.