

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 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 sigla 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 doar cu acid acetilsalicilic (AAS) 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).

Xarelto, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică simptomatică (BAP) cu risc crescut de evenimente ischemice.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

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

#### • SCA

La pacienții la care se administrează Xarelto 2,5 mg de două ori pe zi trebuie să se administreze, 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 în mod 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.

- BAC/BAP

La pacienții la care se administrează Xarelto 2,5 mg de două ori pe zi trebuie să se administreze, de asemenea, o doză zilnică de 75 - 100 mg AAS.

La pacienți după o procedură de revascularizare reușită a membrului inferior (chirurgicală sau endovasculară, incluzând procedurile hibride) din cauza BAP simptomatice, tratamentul nu trebuie inițiat înainte de obținerea hemostazei (vezi pct. 5.1).

Durata tratamentului trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte pe baza evaluărilor regulate și trebuie să țină seama de riscul de evenimente trombotice în raport cu riscurile de hemoragie.

- SCA, BAC/BAP

*Administrare concomitentă cu tratament antiplachetar*

La pacienții cu un eveniment trombotic acut sau o procedură vasculară, la care este necesar tratamentul antiplachetar dual, continuarea administrării de Xarelto 2,5 mg de două ori pe zi trebuie evaluată în funcție de tipul evenimentului sau procedurii și de schema de tratament antiplachetar.

Siguranța și eficacitatea Xarelto 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu tratament antiplachetar dual a fost studiată la pacienții

- cu SCA recent în asociere cu AAS plus clopidogrel/ticlopidină (vezi pct. 4.1) și
- după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior, din cauza BAP simptomatice în asociere cu AAS și, dacă este cazul, utilizarea pe termen scurt a clopidogrelului (vezi pct. 4.4 și 5.1).

*Doză omisă*

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) pot 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 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/minut) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentrații plasmatiche 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/minut (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut) sau cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) (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)

Riscul de hemoragie crește odată cu creșterea vârstei (vezi pct. 4.4).

#### *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 2,5 mg comprimate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, Xarelto 2,5 mg nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### Mod de administrare

Xarelto este destinat administrării orale.

Comprimatele pot fi administrate împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5 și 5.2).

#### *Zdrobirea comprimatelor*

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 zdrobit poate fi administrat prin sonde nazogastrice (vezi pct. 5.2 și 6.6).

## **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 afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația 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 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 accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT) (vezi pct. 4.4).

Tratament concomitent al BAC/BAP cu AAS la pacienții cu accident vascular hemoragic sau lacunar în antecedente sau cu orice accident vascular cerebral în interval de o lună (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).

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

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

La pacienții cu SCA, eficacitatea și siguranța Xarelto 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în administrare concomitentă cu medicamentele antiplachetare AAS în monoterapie sau AAS plus clopidogrel/ticlopidină.

La pacienții cu BAC/BAP cu risc crescut de evenimente ischemice, eficacitatea și siguranța Xarelto 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu AAS.

La pacienți după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice, eficacitatea și siguranța Xarelto 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu medicamentul antiplachetar AAS în monoterapie sau AAS plus clopidogrel pe termen scurt. Dacă este necesar, tratamentul antiplachetar dual cu clopidogrel trebuie să fie de scurtă durată, tratamentul antiplachetar dual pe termen lung trebuie evitat (vezi pct. 5.1).

Tratamentul concomitent cu alte medicamente plachetare, 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 (vezi pct. 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragiile ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, hemoragie gingivală, gastrointestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) 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 detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, 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 tensiunii 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/minut), 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/minut. Nu se recomandă utilizarea Xarelto la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/minut (vezi pct. 4.2 și 5.2). Xarelto trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut) 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 la care se administrează 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 inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). Pentru pacienții cu risc de boală ulceroasă gastrointestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Pacienților tratați cu Xarelto și medicamente antiplachetare 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 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 potențial 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 și BAC/BAP:

- cu vârsta  $\geq 75$  ani, dacă se administrează concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină. Raportul beneficiu-risc al tratamentului trebuie evaluat în fiecare caz în parte, în mod regulat.
- cu greutate corporală mai mică (< 60 kg) dacă se administrează concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină.
- pacienții cu BAC cu insuficiență cardiacă simptomatică severă. Datele din studiu indică faptul că acești pacienți pot beneficia mai puțin de tratamentul cu rivaroxaban (vezi pct 5.1).

### Pacienți cu cancer

Pacienții cu afecțiuni maligne pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic ar trebui cântărit față de riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ dependent de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile cu localizare în tractul gastrointestinal sau genitourinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare, utilizarea rivaroxaban este contraindicată (vezi pct. 4.3).

### Pacienți cu proteze valvulare

Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (TAVI). Siguranța și eficacitatea Xarelto nu au fost studiate la pacienți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evidențieze că Xarelto oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea Xarelto la acești pacienți.

### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (DOACs) inclusiv rivaroxaban nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză, care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt triplu pozitivi (pentru lupus anticoagulant, anticorpi anti-anticardiolipină și anticorpi anti-beta-glicoproteină I), tratamentul cu DOACs poate fi asociat cu rate crescute de recurență a evenimentelor trombotice comparativ cu terapia cu un antagonist al vitaminei K.

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

#### Pacienți cu SCA

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.

#### Pacienți cu BAC/BAP

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu BAC/BAP cu accident vascular cerebral hemoragic sau lacunar în antecedente sau cu accident vascular cerebral ischemic, non-lacunar în luna anterioară (vezi pct. 4.3). Pacienții după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice, cu un accident vascular cerebral sau AIT în antecedente nu au fost studiați. Tratamentul cu Xarelto 2,5 mg trebuie evitat la acești pacienți cărora li se administrează tratament antiplachetar.

### Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice reprezintă un risc de apariție a unui hematom epidural sau spinal, care poate determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale á 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 exemplu, 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 Xarelto 2,5 mg și a medicamentelor antiplachetare. Administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie oprită conform indicațiilor din informațiile fabricantului privind prescrierea.

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 a 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.

### 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. 5.1 și 5.2).

#### Reacții dermatologice

În timpul supravegherii după punerea pe piață, au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și sindromul DRESS, în asociere cu utilizarea de rivaroxaban (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă cel mai mare risc la aceste reacții adverse la începutul tratamentului: debutul reacțiilor are loc în majoritatea cazurilor în timpul primelor săptămâni de tratament. Administrarea de rivaroxaban trebuie oprită la prima apariție a unei erupții cutanate severe (de exemplu, erupție care se extinde, intensă și/sau formare de vezicule), sau în caz de orice alte semne de hipersensibilitate asociate cu leziuni ale mucoaselor.

#### Informații cu privire la excipienți

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate dozată, adică practic „nu conține sodiu”.

### **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 la care se administrează 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. Interacțiunea cu claritromicină este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut. (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. Interacțiunea cu eritromicină este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut.

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  $C_{max}$ . Interacțiunea cu fluconazol este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).



Trebuie evitată administrarea concomitentă cu dronedarona, din cauza 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 anti-factor 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.

Din cauza 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).

#### ISRS/IRSN

Similar altor anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de hemoragie în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN, din cauza efectului raportat al acestora asupra trombocitelor. În cazul utilizării concomitente în cadrul programului clinic cu rivaroxaban, au fost observate incidente mai crescute numeric de hemoragii majore sau non-majore relevante clinic, în toate grupurile de tratament.

#### 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.

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<sub>min</sub> de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), 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 prin modul de acțiune al 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). Din cauza 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 treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1).

Cumulativ, au fost expuși la rivaroxaban 69608 pacienți adulți în nouăsprezece studii de fază III și 488 pacienți copii și adolescenți în două studii de fază II și două studii de fază III.

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

<b>Indicație</b>	<b>Număr de pacienți*</b>	<b>Doza zilnică totală</b>	<b>Durata maximă de tratament</b>
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de	6097	10 mg	39 zile

<b>Indicație</b>	<b>Număr de pacienți*</b>	<b>Doza zilnică totală</b>	<b>Durata maximă de tratament</b>
elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului			
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței	6790	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg După cel puțin 6 luni: 10 mg sau 20 mg	21 luni
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	329	Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi	12 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
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	18244	5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie	47 luni
	3256**	5 mg administrate concomitent cu AAS	42 luni

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

\*\* Din studiul VOYAGER PAD

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (vezi de asemenea pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos) (Tabelul 2). Hemoragiile raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5%) și hemoragia de tract gastrointestinal (3,8%).

**Tabelul 2: Incidența evenimentelor hemoragice\* și a anemiei la pacienții expuși la rivaroxaban în cadrul studiilor de fază III pediatrice și la adulți finalizate**

Indicație	Orice hemoragie	Anemie
Prevenirea TEV la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6,8% dintre pacienți	5,9% dintre pacienți
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	12,6% dintre pacienți	2,1% dintre pacienți
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	23% dintre pacienți	1,6% dintre pacienți
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	39,5% dintre pacienți	4,6% dintre pacienți
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	28 la 100 pacient-ani	2,5 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	22 la 100 pacient-ani	1,4 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	6,7 la 100 pacient-ani	0,15 la 100 pacient-ani**
	8,38 per 100 pacient-ani <sup>#</sup>	0,74 per 100 pacient-ani*** <sup>#</sup>

\* Pentru toate studiile efectuate cu rivaroxaban se colectează, raportează și evaluează toate evenimentele hemoragice.

\*\* În studiul COMPASS există o incidență redusă a anemiei, deoarece s-a aplicat o abordare selectivă pentru colectarea evenimentelor adverse.

\*\*\* S-a aplicat o abordare selectivă a colectării evenimentelor adverse

# Din studiul VOYAGER PAD

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 3 de mai jos sunt prezentate în rezumat reacțiile adverse raportate la utilizarea Xarelto la pacienți adulți și pacienți pediatrici, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și în funcție 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 ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1000$ )

foarte rare ( $< 1/10.000$ )

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

**Tabelul 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții adulți din studiile clinice de fază III sau în timpul utilizării după punerea pe piață\* și în două studii clinice de fază II și două studii clinice de fază III la pacienți pediatrici**

<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foare rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>				
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup> , trombocitopenie			
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				
	Reacție alergică, dermatită alergică, angioedem și edem alergic		Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic	
<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 gastrointestinale</b>				
Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (incluzând hemoragie rectală), dureri gastrointestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup>	Xerostomie			

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foare rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				
Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Insuficiență hepatică, creștere a valorilor bilirubinemiei, creștere a valorilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline <sup>A</sup> , creștere a valorilor plasmaticice ale GGT <sup>A</sup>	Icter, creștere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		
<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		Sindrom Stevens-Johnson /Necroliză epidermică toxică, Sindrom DRESS	
<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)				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 LDH-ului <sup>A</sup> , creștere a valorilor lipazei <sup>A</sup> , creștere a valorilor amilazei <sup>A</sup>			

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foare 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 TEV la pacienții adulți cărora li se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului

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

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

\* S-a aplicat o abordare selectivă prespecificată pentru colectarea evenimentelor adverse în studiile de fază III selectate. Incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu a fost identificată nicio reacție adversă nouă la medicament după analiza acestor studii.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Din cauza 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 de lungă durată cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK, au fost observate mai frecvent sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie. Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, 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 și șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei cum sunt 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.

#### 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**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri rare de supradozaj cu doze de până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi pct. Abordarea terapeutică a sângerării). 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 din cauza absorbției limitate.

Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa) care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa).

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

### Abordarea terapeutică a 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 este 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 fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui 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 hemoragii majore trebuie luat în considerare un consult din partea unui medic specialist în 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 de beneficii și nici experiență cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza 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: Agenți antitrombotici, 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 efecte 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 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 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

#### SCA

Programul clinic al rivaroxaban a avut ca scop demonstrarea eficacității rivaroxaban pentru prevenirea decesului de cauză cardiovasculară (CV), infarct miocardic (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: rivaroxaban 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 trebuiau să fie diagnosticați anterior fie cu diabet zaharat fie cu 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 rivaroxaban la cel puțin 24 ore și la cel mult 7 zile (valoare 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, având la bază tratamentul antiplachetar standard.

Schema terapeutică cu doze de rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi a redus mortalitatea și există dovezi că 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 pacienți adulți după un SCA cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci.

Comparativ cu placebo, rivaroxaban a redus semnificativ criteriul de evaluare principal de eficacitate 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 4 și Figura 1). De asemenea, criteriul de evaluare secundar (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 4). Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimentele hemoragice majore TIMI nedeterminate de bypassul aortocoronarian (non-CABG)) au fost mai mari la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 6). Cu toate acestea, ratele de incidență au fost similare între rivaroxaban și placebo în ceea ce privește componentele de evenimente hemoragice letale, hipotensiune arterială care necesită tratament cu medicamente inotrope pe cale intravenoasă și intervenții chirurgicale pentru hemoragie în desfășurare.

În Tabelul 5 sunt prezentate rezultatele de eficacitate la pacienții la care se efectuează intervenții coronariene percutanate (ICP). Rezultatele de siguranță în acest grup de pacienți la care se efectuează ICP au fost comparabile cu rezultatele de siguranță generale.

Pacienții cu nivelul ridicat al biomarkerilor cardiaci (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, de asemenea, comparabile cu rezultatele de eficacitate și de siguranță generale.

**Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

<b>Populația de studiu</b>	<b>Pacienți cu sindrom coronarian acut recent <sup>a)</sup></b>	
<b>Doza de tratament</b>	<b>Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi, N=5.114 n(%) Riscul relativ (RR) (Î195%) valoarea-p <sup>b)</sup></b>	<b>Placebo N=5.113 n(%)</b>
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, analiza totală pentru tromboza de stent)

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

\* superior din punct de vedere statistic

\*\* nominal semnificativ

**Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III ATLAS ACS 2 TIMI 51 la pacienții la care se efectuează ICP**

<b>Populația de studiu</b>	<b>Pacienți cu sindrom coronarian acut recent la care se efectuează ICP <sup>a)</sup></b>	
<b>Doza de tratament</b>	<b>Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi, N=3.114 n (%) Riscul relativ (RR) (Î195 %) valoarea-p <sup>b)</sup></b>	<b>Placebo N=3.096 n (%)</b>
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%)	113 (3,6%)

	1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	
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, analiza totală pentru tromboza de stent)

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

\*\* nominal semnificativ

**Tabelul 6: Rezultatele de siguranță din studiul de fază III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

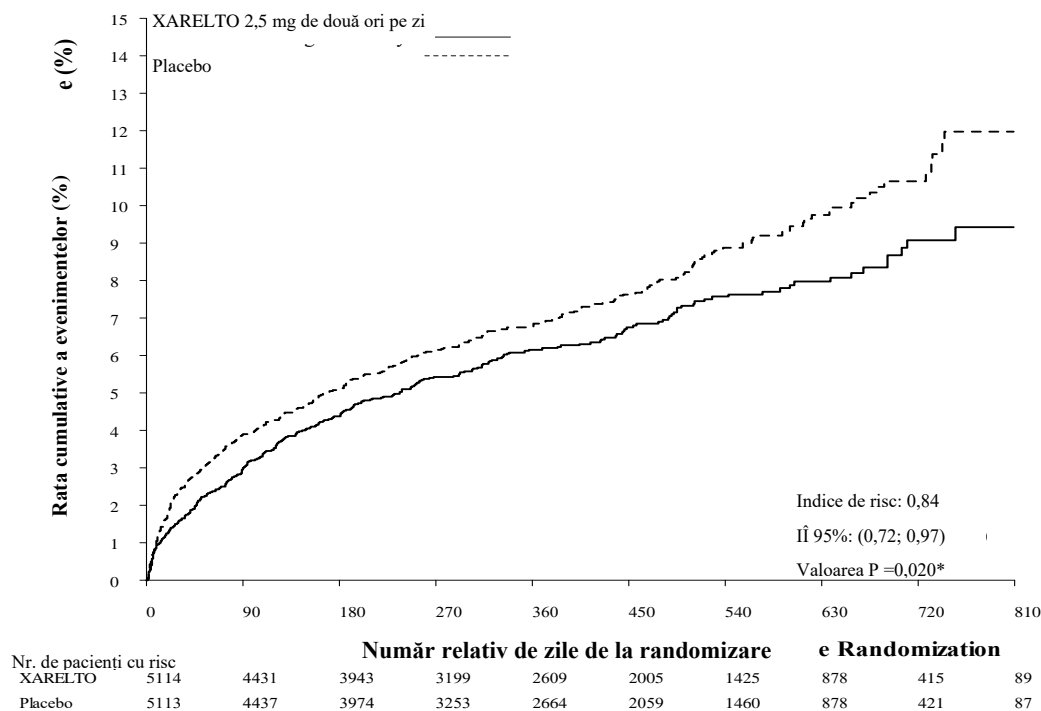
Populația de studiu	Pacienți cu sindrom coronarian acut <sup>a)</sup>	
	Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi, N=5.115 n(%) RR (ÎÎ 95%) valoarea-p <sup>b)</sup>	Placebo N=5.125 n(%)
Eveniment hemoragic major non-CABG TIMI*	65 (1,3%) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001	19 (0,4%)
Eveniment hemoragic letal	6 (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 eficacitate (decesul de cauză cardiovasculară (CV), IM sau accidentul vascular cerebral)



### BAC/BAP

Studiul de fază III COMPASS (27395 pacienți, 78,0% bărbați, 22,0% femei) a demonstrat eficacitatea și siguranța rivaroxaban pentru prevenirea criteriului de evaluare compus din deces de cauză cardiovasculară (CV), IM (infarct miocardic), accident vascular cerebral la pacienții cu BAC sau BAP simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice. Pacienții au fost urmăriți pe o perioadă mediană de 23 luni și maxim 3,9 ani.

Subiecții fără nevoie continuă de tratament cu un inhibitor al pompei de protoni au fost randomizați pe pantoprazol sau placebo. Toți pacienții au fost apoi randomizați în raport de 1:1:1 pe rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi /AAS 100 mg o dată pe zi, pe rivaroxaban 5 mg de două ori pe zi sau AAS 100 mg o dată pe zi în monoterapie și placebo corespunzător acestora.

Pacienții cu BAC prezentau BAC multivasculară și/sau un IM în antecedente. Pentru pacienții cu vârstă < 65 ani a fost impusă prezența aterosclerozei în cel puțin două paturi vasculare sau prezența a cel puțin doi factori suplimentari de risc cardiovascular.

Pacienților cu BAP li se efectuaseră anterior intervenții cum sunt bypass chirurgical sau angioplastia transluminală percutanată sau amputarea membrului sau a labei piciorului pentru boală vasculară arterială sau claudicație intermitentă cu un indice gleznă/braț < 0,90 și/sau stenoză arterială periferică semnificativă sau revascularizare carotidiană în antecedente sau stenoză asimptomatică a arterei carotide  $\geq 50\%$ .

Criteriile de excludere au inclus necesitatea tratamentului antiplachetar dual sau a altui tratament antiplachetar care nu conține AAS sau a tratamentului anticoagulant oral și pacienți cu risc crescut de hemoragie sau insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție < 30% sau Clasa NYHA III sau IV sau orice accident vascular cerebral ischemic, non-lacunar în intervalul anterior de 1 lună sau orice antecedente de accident vascular hemoragic sau lacunar.

Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi a fost superior AAS 100 mg în reducerea criteriului de evaluare primar compus din decesul de cauză CV, IM, accident vascular cerebral (vezi Tabelul 7 și Figura 2).

A existat o creștere semnificativă a criteriului de evaluare primar de siguranță (evenimente de hemoragie majoră conform definiției ISTH modificate) la pacienții tratați cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat AAS 100 mg (vezi Tabelul 8).

Pentru criteriului de evaluare primar de eficacitate, beneficiul observat al rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi plus AAS 100 mg o dată pe zi în comparație cu AAS 100 mg o dată pe zi a fost HR=0,89 (ÎI 95% 0,7-1,1) la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani (incidența 6,3% vs 7,0%) și HR=0,70 (ÎI 95% 0,6-0,8) la pacienții cu vârsta < 75 ani (3,6% vs 5,0%). Pentru hemoragia majoră conform definiției ISTH modificate, creșterea observată a riscului a fost HR=2,12 (ÎI 95% 1,5-3,0) la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani (5,2% vs 2,5%) și HR=1,53 (ÎI 95% 1,2-1,9) la pacienții cu vârsta < 75 ani (2,6% vs 1,7%).

Utilizarea pantoprazol 40 mg o dată pe zi în plus față de medicația antitrombotică din studiu la pacienții care nu au nevoie din punct de vedere clinic de un inhibitor de pompă de protoni nu a arătat niciun beneficiu în prevenirea evenimentelor de la nivelul tractului gastrointestinal superior (de exemplu, compuse din sângerări și ulcerații în partea superioară a tractului gastrointestinal sau obstrucție sau perforație în partea superioară a tractului gastrointestinal); rata incidenței evenimentelor de la nivelul tractului gastrointestinal superior a fost de 0,39/100 pacient-ani în grupul cu pantoprazol 40 mg o dată pe zi și 0,44/100 pacient-ani în grupul placebo o dată pe zi.

**Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III COMPASS**

Populația de studiu	Pacienți cu BAC/BAP <sup>a)</sup>					
	Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=9152		AAS 100 mg o dată pe zi N=9126		HR (ÎI 95%)	Valoarea p <sup>b)</sup>
Doza de tratament	Pacienți cu evenimente	KM %	Pacienți cu evenimente	KM %		
Accident vascular cerebral, IM sau deces de cauză cardiovasculară (CV)	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- Accident vascular cerebral	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- IM	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
- Deces de cauză cardiovasculară (CV)	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Mortalitate de orice cauză	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71;0,96)	
Ischemie acută de membru	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

Populația de studiu	Pacienți cu BAC/BAP <sup>a)</sup>					
Doza de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=9152		AAS 100 mg o dată pe zi N=9126			
	Pacienți cu evenimente	KM %	Pacienți cu evenimente	KM %	HR (ÎÎ 95%)	Valoarea p <sup>b)</sup>

a) setul de analiză din populația cu intenție de tratament, analize primare

b) față de AAS 100 mg; valoarea p de rang logaritmic

\* Reducerea criteriului de evaluare primar de eficacitate a fost superioară statistic.

ÎÎ: interval de încredere; KM %: estimările Kaplan-Meier ale riscului cumulativ de incidență calculat la 900 zile; CV: cardiovascular; IM: infarct miocardic.

**Tabelul 8: Rezultatele de siguranță din studiul de fază III COMPASS**

Populația de studiu	Pacienți cu BAC/BAP <sup>a)</sup>		
Doza de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi, N=9152 n (risc cum. %)	AAS 100 mg o dată pe zi N=9126 n (risc cum. %)	Indice de risc (ÎÎ 95%)  Valoarea p <sup>b)</sup>
Hemoragie majoră conform definiției ISTH modificate	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Hemoragie letală	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Hemoragie simptomatică în organ vital (non-letală)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Hemoragie la nivelul locului intervenției chirurgicale care necesită reintervenție chirurgicală (non-letală, în afara unui organ vital)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
- Hemoragie care necesită spitalizare (non-letală, în afara unui organ vital, care nu necesită reintervenție chirurgicală)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- Cu ședere peste noapte	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Fără ședere peste noapte	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Hemoragie gastrointestinală majoră	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001

Populația de studiu	Pacienți cu BAC/BAP <sup>a)</sup>		
Doza de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi, N=9152 n (risc cum. %)	AAS 100 mg o dată pe zi N=9126 n (risc cum. %)	Indice de risc (Î 95%) Valoarea p <sup>b)</sup>
Hemoragie intracraniană majoră	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

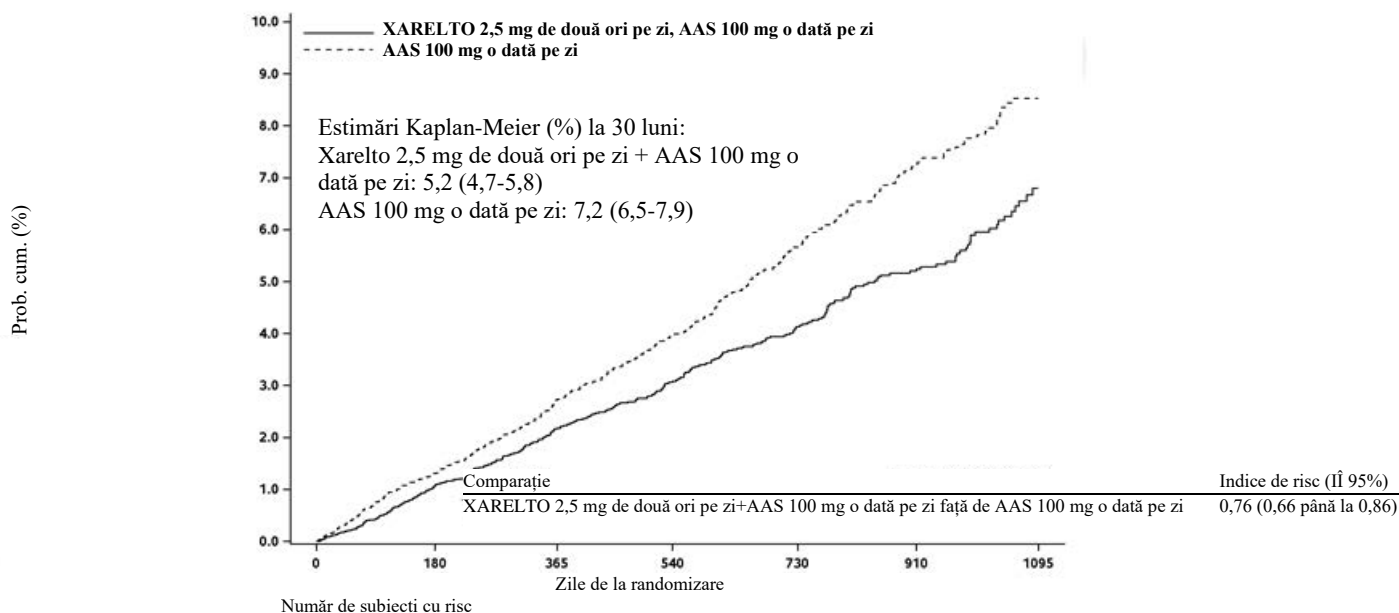
a) setul de analiză din populația cu intenție de tratament, analize primare.

b) față de AAS 100 mg; valoarea p de rang logaritmic

bid : de două ori pe zi ; Î: interval de încredere; risc cum.: riscul cumulativ de incidență (estimări Kaplan-Meier) la 30 luni; ISTH: Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază; od: o dată pe zi.

**Figura 2: Timpul până la prima apariție a criteriului de evaluare primar de eficacitate (accident vascular cerebral, infarct miocardic, deces de cauză cardiovasculară) în studiul COMPASS**

Kaplan-Meier plot of cumulative rate of the Primary Efficacy Outcome up until global rivaroxaban/aspirin outcomes cut-off date (ITT analysis set)



	0	180	365	540	730	910	1095
XARELTO 2,5 mg de două ori pe zi, AAS 100 mg o dată pe zi	9152	9027	7904	6362	3912	2236	658
AAS 100 mg o dată pe zi	9126	8982	7808	6241	3860	2185	669

Bayer: /var/swan/root/bhc/597939/15786/stat/query16/dev/pgms/f\_adtte\_uspi4.sas ereiu 20SEP2017 13:22

Î = interval de încredere

### Pacienții după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice

În studiul pivot de fază III în regim dublu-orb **VOYAGER PAD**, 6564 pacienți după procedura recentă de revascularizare reușită a membrului inferior (chirurgicală sau endovasculară, incluzând proceduri hibride) din cauza BAP simptomatice, au fost alocați aleator într-unul din două grupuri de tratament antitrombotic: rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi sau AAS 100 mg o dată pe zi, în raport de 1:1. Pacienților li se putea administra suplimentar doza standard de clopidogrel o dată pe zi, timp de până la 6 luni. Obiectivul studiului a fost de a demonstra eficacitatea și siguranța rivaroxabanului plus AAS pentru prevenirea infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral ischemic, a decesului din cauză CV, a ischemiei acute a membrelor sau a amputației majore de etiologie vasculară la pacienți după procedurile recente de revascularizare reușite a membrului inferior din cauza BAP simptomatice. Au fost incluși pacienți cu vârsta  $\geq 50$  de ani cu BAP aterosclerotică la nivelul extremităților inferioare, moderată până la severă, documentată, evidențiată prin toate din următoarele: clinic (de exemplu, limitări funcționale),

anatomic (de exemplu, dovezi imagistice de BAP distală față de artera iliacă externă) și hemodinamic (indice gleznă-braț [ABI]  $\leq 0,80$  sau indice deget de la picior-braț [TBI]  $\leq 0,60$  pentru pacienții fără antecedente de revascularizare a membrelor sau ABI  $\leq 0,85$  sau TBI  $\leq 0,65$  pentru pacienții cu antecedente de revascularizare a membrelor inferioare). Au fost excluși pacienții care necesitau tratament antiplachetar dual  $> 6$  luni sau orice tratament antiplachetar suplimentar altul decât AAS și clopidogrel sau tratament anticoagulant oral, precum și pacienții cu antecedente de hemoragie intracraniană, accident vascular cerebral sau AIT, sau pacienții cu RFG  $< 15$  ml/minut.

Durata medie a monitorizării a fost de 24 luni și monitorizarea maximă a fost de 4,1 ani. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 67 ani și 17% din populația de pacienți avea vârsta  $> 75$  ani. Timpul median de la procedura de revascularizare de referință până la începutul tratamentului de studiu a fost de 5 zile la nivelul populației generale (6 zile după revascularizarea chirurgicală și 4 zile după revascularizarea endovasculară, incluzând procedurile hibrid). Cumulativ, la 53,0% dintre pacienți s-a administrat tratament de fond pe termen scurt cu clopidogrel, cu o durată mediană de 31 zile. Conform protocolului de studiu, tratamentul putea fi început imediat ce era posibil, dar nu mai târziu de 10 zile după o procedură de revascularizare de succes, de calificare și după asigurarea hemostazei.

Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi a fost superior din punct de vedere al reducerii rezultatului compus primar reprezentat de infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic, deces de cauză CV, ischemie acută a membrelor și amputație majoră de etiologie vasculară în comparație cu AAS în monoterapie (vezi Tabelul 9). Rezultatul primar privind siguranța reprezentat de evenimentele de hemoragie majoră TIMI a fost crescut la pacienții tratați cu rivaroxaban și AAS, fără nicio creștere a hemoragiei letale sau intracraniene (vezi Tabelul 10).

Rezultatele secundare de eficacitate au fost testate în ordine prespecificată, ierarhică (vezi Tabelul 9).



**Tabelul 9: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III VOYAGER PAD**

Populația de studiu	Pacienți după procedurile de revascularizare recente ale membrelor inferioare din cauza BAP simptomatice <sup>a)</sup>		
<b>Dozele de tratament</b>	<b>Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi</b> N=3286 n (Risc cum. %) <sup>c)</sup>	<b>AAS 100 mg o dată pe zi</b> N=3278 n (Risc cum. %) <sup>c)</sup>	<b>Indice de risc (ÎI 95%) <sup>d)</sup></b>
<b>Rezultatul primar de eficacitate <sup>b)</sup></b>	<b>508 (15,5%)</b>	<b>584 (17,8%)</b>	<b>0,85 (0,76;0,96)</b> <b>p = 0,0043 <sup>e)*</sup></b>
- IM	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- Accident vascular ischemic	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- Deces din cauză CV	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- Ischemie acută a membrelor <sup>f)</sup>	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- Amputație majoră de etiologie vasculară	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
<b>Rezultatul secundar de eficacitate</b>			
Revascularizare neplanificată a membrului de referință pentru ischemie recurentă a membrelor	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 <sup>e)*</sup>
Spitalizare pentru cauză coronariană sau periferică (oricare dintre membrele inferioare), de natură trombotică	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 <sup>e)*</sup>
Mortalitatea din orice cauză	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
Evenimente TEV	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

<sup>a)</sup> setul de analiză cu intenție de tratament, analize primare, adjuocate ICAC

<sup>b)</sup> criteriul compus reprezentat de IM, accident vascular cerebral ischemic, deces din cauză CV (deces din cauză CV și cauză necunoscută a decesului), ALI și amputație majoră de etiologie vasculară

<sup>c)</sup> se ia în considerare numai prima apariție a evenimentului aparținând rezultatului sub analiză în sfera de date de la un subiect

<sup>d)</sup> HR (ÎI 95%) se bazează pe modelul Cox al riscurilor proporționale stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea de clopidogrel, cu tratamentul drept covariabilă unică.

<sup>e)</sup> Valoarea p unilaterală se bazează pe testul de rang logaritmic stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea clopidogrelului, cu tratamentul ca factor.

<sup>f)</sup> ischemia acută de membru este definită ca agravare bruscă, semnificativă, a perfuziei membrelor, fie cu nou deficit de puls, fie necesitând intervenție terapeutică (adică tromboliză sau trombectomie, sau revascularizare urgentă) și ducând la spitalizare

\* Reducerea rezultatului privind eficacitatea a fost superioară statistic.

ALI: ischemie acută de membru inferior; ÎI interval de încredere; IM: infarct miocardic; CV: cardiovascular; ICAC: Comitetul Clinic Independent de Adjudecare

**Tabelul 10: Rezultatele privind siguranța din studiul de fază III VOYAGER PAD**

Populația de studiu	Pacienți după proceduri recente de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice <sup>a)</sup>		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=3256 n (Risc cum. %) <sup>b)</sup>	AAS 100 mg o dată pe zi N=3248 n (Risc cum. %) <sup>b)</sup>	Indice de risc (ÎI 95%) <sup>c)</sup>  Valoarea p <sup>d)</sup>
Hemoragie majoră TIMI (CABG / non-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Hemoragie letală	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
- Hemoragie intracraniană	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38;1,61)
- Hemoragie manifestă asociată cu scăderea Hb $\geq 5$ g/dl / Hct $\geq 15\%$	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18;3,17)
Hemoragie majoră conform ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Hemoragie letală	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)
- Hemoragie neletală critică la nivel de organ	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic conform ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

<sup>a)</sup> Setul de analiză privind siguranța (toți subiecții randomizați cu cel puțin o doză de medicament de studiu), ICAC: Comitetul Clinic Independent de Adjudecare

<sup>b)</sup> n = numărul de subiecți cu evenimente, N = numărul de subiecți cu risc, % =  $100 * n/N$ , n/100p-ani = raportul numărului de subiecți cu evenimente de incident / timpul cu risc cumulativ

<sup>c)</sup> HR (ÎI 95%) se bazează pe modelul Cox al riscurilor proporționale stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea de clopidogrel, cu tratamentul drept covariabilă unică.

<sup>d)</sup> Valoarea p bilaterală se bazează pe testul de rang logaritmic stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea de clopidogrel, cu tratamentul ca factor

#### BAC cu insuficiență cardiacă

Studiul **COMMANDER HF** a inclus 5022 pacienți cu insuficiență cardiacă și boală arterială coronariană semnificativă (BAC) după o spitalizare cu insuficiență cardiacă decompensată (HF), pacienți care au fost repartizați aleatoriu într-unul din cele două grupuri de tratament: rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi (N=2507) sau placebo, respectiv (N=2515). Durata totală medie a tratamentului în studiu a fost de 504 zile. Pacienții trebuie să fi avut insuficiență cardiacă simptomatică timp de cel puțin 3 luni și fracție de ejeție ventriculară stângă (LVEF) de  $\leq 40\%$  în decurs de un an de la înrolare. La momentul inițial, fracția de ejeție mediană a fost 34% (IQR: 28-38%) și 53% dintre subiecți au fost cu clasele III sau IV NYHA.

Analiza primară a eficacității (de exemplu, compusul tuturor cauzelor de mortalitate, IM sau accident vascular cerebral) nu a evidențiat diferența statistică semnificativă între grupul cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi și grupul placebo cu un RR = 0,94 (95% ÎI: 0,84 – 1,05), p=0,270. Pentru mortalitatea de toate cauzele nu a existat diferență între rivaroxaban și placebo în numărul de evenimente (rata evenimentelor pe 100 pacient-ani; 11,41 vs. 11,63, RR=0,98; 95% ÎI: 0,87 – 1,10; p=0,743). Rata evenimentelor pentru IM pe 100 pacient-ani (rivaroxaban vs placebo) a fost 2,08 vs 2,52 (RR= 0,83; 95% ÎI: 0,63 – 1,08; p=0,165) și pentru accident vascular cerebral rata evenimentelor pe 100 pacient-ani a fost 1,08 vs 1,62 (RR: 0,66; 95% ÎI: 0,47 - 0,95; p=0,023). Obiectivul primar de siguranță (de exemplu, compusul sângerării letale sau sângerare într-un spațiu critic cu potențial de dizabilitate permanentă) a apărut la 18 (0,7%) dintre pacienții din grupul de tratament cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi și la 23 (0,9%) dintre pacienții din grupul placebo, respectiv (RR=0,80 95% ÎI: 0,43 – 1,49; p=0,484). A existat o creștere semnificativă a sângerării

majore (clasificare conform ISTH) în grupul care a primit rivaroxaban comparativ cu grupul placebo (rata evenimente pe 100 pacient-ani: 2,04 vs 1.21, RR 1,68; 95% ÎI: 1.18 - 2.39; p=0,003).

La pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată, efectele tratamentului pentru subgrupul din studiul COMPASS au fost similare cu cele ale întregii populații din studiu (vezi pct. Pacienți cu BAC/BAP).

#### Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc crescut

Într-un studiu sponsorizat de un investigator, multicentric deschis, randomizat, cu evaluare mascată a obiectivului final, rivaroxaban a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc crescut de evenimente tromboembolice (pozitiv pentru toate cele 3 teste antifosfolipidice: lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I). Studiul a fost oprit prematur după includerea a 120 de pacienți, datorită unui număr mai mare de evenimente în rândul pacienților din brațul cu rivaroxaban. Urmărirea medie a fost de 569 de zile. 59 de pacienți au fost randomizați la rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) <50 ml/minut) și 61 la warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimentele tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați la rivaroxaban (4 atacuri ischemice și 3 infarcte miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați la warfarină. Sângerări majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

#### Copii și adolescenți

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 plasmatiche 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 gastrointestinal. 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 unei sonde nazogastrice, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al rivaroxaban, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile și pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

### Distribuție

La om, legarea de proteinele plasmatiche 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 din cauza 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 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.

Rivaroxaban 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/minut), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) și severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut), 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/minut. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca rivaroxaban să fie dializabil. Utilizarea nu este recomandată la pacienții cu clearance al creatininei <15 ml/minut. Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu clearance al creatininei 15 – 29 ml/minut (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) mcg/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 mcg/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 în indicațiile SCA și BAC/BAP 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 plasmatică 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 plasmatică 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 (2910)  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu

#### Filmul

Macrogol (3350)

Hipromeloză (2910)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172).

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### Comprimate zdrobite

Comprimatele de rivaroxaban zdrobite sunt stabile în apă și piure de mere timp de până la 4 ore.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii de carton conținând 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 sau 196 de comprimate filmate în blistere din PP/folie de aluminiu.

Cutii de carton conținând 10 x 1 sau 100 x 1 comprimate filmate în blistere din PP/folie de aluminiu, perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Ambalaje multiple conținând 10 cutii cu 10 x1 (100 comprimate filmate) în blistere din PP/folie de aluminiu, perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Cutii conținând 14 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/folie de aluminiu.

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

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### Zdrobirea comprimatelor

Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și introduse în suspensie în 50 ml de apă și administrate printr-o sondă nazogastrică sau sondă de alimentare gastrică, după confirmarea plasării gastrice a sondei. După aceea, sonda trebuie irigată cu apă.

Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării substanței active, administrarea rivaroxabanului distal față de stomac trebuie evitată, deoarece poate duce la absorbție redusă și, prin urmare, expunere redusă la substanța activă. Nu este necesară alimentarea enterală imediat după administrarea de comprimate de 2,5 mg.

## **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, EU/1/08/472/046-047

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

Data primei autorizări: 30 Septembrie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Mai 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## 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 sigla 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 a genunchiului (proteză totală a șoldului sau a genunchiului).

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al 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 TEV la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului*

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

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

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

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



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

Doza recomandată pentru tratamentul inițial al TVP sau al 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.

Trebuie avut în vedere tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (adică intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă). Trebuie avut în vedere tratamentul de durată mai lungă la pacienții cu TVP sau EP provocată fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocată sau TVP sau EP recurentă în antecedente.

Atunci când este indicată profilaxia prelungită a TVP sau a EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții, la care riscul de TVP sau EP recurentă este considerat crescut, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care s-a dezvoltat TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu Xarelto 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea Xarelto 20 mg o dată pe zi.

Durata tratamentului și alegerea dozei trebuie individualizate, după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului față de riscul de hemoragie (vezi pct. 4.4).

	<b>Perioada</b>	<b>Schema de administrare</b>	<b>Doza zilnică totală</b>
Tratamentul TVP, al EP și prevenirea recurenței TVP și a EP	Zilele 1-21	15 mg de două ori pe zi	30 mg
	Începând cu Ziua 22	20 mg o dată pe zi	20 mg
Prevenirea recurenței TVP și a EP	După finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP	10 mg o dată pe zi sau 20 mg o dată pe zi	10 mg sau 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.

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, 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 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)*

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/minut) 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/minut (vezi pct. 4.4 și 5.2).

- Pentru prevenirea TEV la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut) sau cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) (vezi pct. 5.2).
- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut) (vezi pct. 5.2).  
La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut): pacienții trebuie tratați cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi și 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 evaluată în acest studiu clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).  
Dacă doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată.

#### 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 10 mg comprimate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date, prin urmare, Xarelto 10 mg nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### Mod de administrare

Xarelto este destinat administrării orale .

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5 și 5.2).

### Zdrobirea comprimatelor

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 zdrobit poate fi administrat prin sonde nazogastrice (vezi pct. 5.2 și 6.6).

## **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 afecțiune 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).

Sarcina și alăptarea (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 observarea semnelor de sângerare. Se recomandă să fie utilizat cu precauție în condiții cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Xarelto trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.9).

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, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie. Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a

hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, după cum se consideră adecvat.

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). La pacienții cărora li se administrează Xarelto pentru prevenirea TEV după o intervenție chirurgicală de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului, 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 tensiunii 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/minut), concentrațiile plasmatice 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/minut (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Xarelto trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) 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 la care se administrează 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 sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). 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 nu este recomandat la pacienții 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
- bronșiectazii sau antecedente de hemoragie pulmonară.

#### Pacienți cu cancer

Pacienții cu afecțiuni maligne pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic ar trebui cântărit față de riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ dependent de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile cu localizare în

tractul gastrointestinal sau genitourinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare, utilizarea rivaroxaban este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### Pacienți cu proteze valvulare

Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (TAVI). Siguranța și eficacitatea Xarelto nu au fost studiate la pacienți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evidențieze că Xarelto oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea Xarelto la acești pacienți.

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (DOACs), inclusiv rivaroxaban, nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză, care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt triplu pozitivi (pentru lupus anticoagulant, anticorpi anti-anticardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I), tratamentul cu DOACs poate fi asociat cu incidențe crescute de recurență a evenimentelor trombotice comparativ cu terapia cu un antagonist al vitaminei K.

#### 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.

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

Xarelto nu este recomandat ca 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 au fost stabilite în aceste situații clinice.

#### Puncție sau anestezie spinală sau epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezie spinală sau epidurală) sau a 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 de lungă durată 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 a 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 rivaroxaban. 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 a 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).

#### Reacții dermatologice

În timpul supravegherii după punerea pe piață, au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și sindromul DRESS, în asociere cu utilizarea de rivaroxaban (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă cel mai mare risc la aceste reacții adverse la începutul tratamentului: debutul reacțiilor are loc în majoritatea cazurilor în timpul primelor săptămâni de tratament. Administrarea de rivaroxaban trebuie oprită la prima apariție a unei erupții cutanate severe (de exemplu, erupție care se extinde, intensă și/sau formare de vezicule), sau în caz de orice alte semne de hipersensibilitate asociate cu leziuni ale mucoaselor.

#### Informații cu privire la excipienți

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate dozată, adică practic „nu conține sodiu”.

### **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 la care se administrează 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. Interacțiunea cu claritromicină este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut. (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. Interacțiunea cu eritromicină este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut.

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  $C_{max}$ . Interacțiunea cu fluconazol este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea

pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu dronedarona, din cauza datelor clinice limitate existente pentru dronedarona.

#### 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 anti-factor 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.

Din cauza 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).

#### ISRS/IRSN

Similar altor anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de hemoragie în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN, din cauza efectului raportat al acestora asupra trombocitelor. În cazul utilizării concomitente în cadrul programului clinic cu rivaroxaban, au fost observate incidente mai crescute numeric de hemoragii majore sau non-majore, relevante clinic, în toate grupurile de tratament.

#### 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.

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<sub>min</sub> de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), 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 prin modul de acțiune al 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). Din cauza 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 treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1).

Cumulativ, au fost expuși la rivaroxaban 69608 pacienți adulți în nouăsprezece studii de fază III și 488 pacienți copii și adolescenți în două studii de fază II și două studii de fază III.



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

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică totală	Durata maximă de tratament
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	6790	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg După cel puțin 6 luni: 10 mg sau 20 mg	21 luni
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	329	Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi	12 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 sindrom coronarian acut (SCA)	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	18.244	5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie	47 luni
	3256**	5 mg administrate concomitent cu AAS	42 luni

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

\*\* Din studiul VOYAGER PAD

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (Tabelul 2) (vezi de asemenea pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos). Hemoragiile raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5%) și hemoragia de tract gastro-intestinal (3,8%).

**Tabelul 2: Incidența evenimentelor hemoragice\* și a anemiei la pacienții expuși la rivaroxaban în cadrul studiilor de fază III pediatrice și la adulți finalizate:**

Indicație	Orice hemoragie	Anemie
Prevenirea TEV la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6,8% dintre pacienți	5,9% dintre pacienți
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	12,6% dintre pacienți	2,1% dintre pacienți
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	23% dintre pacienți	1,6% dintre pacienți
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	39,5% dintre pacienți	4,6% dintre pacienți
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	28 la 100 pacient-ani	2,5 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	22 la 100 pacient-ani	1,4 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	6,7 la 100 pacient-ani	0,15 la 100 pacient-ani**
	8,38 per 100 pacient-ani <sup>#</sup>	0,74 per 100 pacient-ani*** <sup>#</sup>

\* Pentru toate studiile efectuate cu rivaroxaban se colectează, raportează și evaluează toate evenimentele hemoragice.

\*\* În studiul COMPASS există o incidență redusă a anemiei, deoarece s-a aplicat o abordare selectivă pentru colectarea evenimentelor adverse.

\*\*\* S-a aplicat o abordare selectivă a colectării evenimentelor adverse

# Din studiul VOYAGER PAD

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 3 de mai jos sunt prezentate în rezumat reacțiile adverse raportate la utilizarea Xarelto la pacienții adulți și pacienți pediatrice în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și în funcție 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 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții adulți din studiile clinice de fază III sau în timpul utilizării după punerea pe piață\* și în două studii clinice de fază II și două studii clinice de fază III la pacienți pediatrici**

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>				
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup> , trombocitopenie			
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				
	Reacție alergică, dermatită alergică, angioedem și edem alergic		Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic	
<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 gastrointestinale</b>				
Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (incluzând hemoragie rectală), dureri gastrointestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup>	Xerostomie			

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				
Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Insuficiență hepatică, creștere a valorilor bilirubinemiei, creștere a valorilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline <sup>A</sup> , creștere a valorilor plasmaticice ale GGT <sup>A</sup>	Icter, creștere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		
<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		Sindrom Stevens-Johnson/Necroliză epidermică toxică, Sindrom DRESS	
<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)				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 a energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat <sup>A</sup>		
<b>Investigații diagnostice</b>				
	Creștere a LDH-ului <sup>A</sup> , creștere a valorilor lipazei <sup>A</sup> , creștere a valorilor amilazei <sup>A</sup>			

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte 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 TEV la pacienții adulți cărora li se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului

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

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

\* S-a aplicat o abordare selectivă prespecificată pentru colectarea evenimentelor adverse în studiile de fază III selectate. Incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu a fost identificată nicio reacție adversă nouă la medicament după analiza acestor studii.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Din cauza 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 de lungă durată cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK, au fost observate mai frecvent sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută). Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, 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 sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza 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.

#### 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**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri rare de supradozaj cu doze de până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie urmărit cu atenție pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi pct. Abordarea terapeutică a sângerării). 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 din cauza absorbției limitate.

Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa) care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa).

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

### Abordarea terapeutică a 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 este 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 fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui 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 hemoragii majore trebuie luat în considerare un consult din partea unui medic specialist în 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 de beneficii și nici experiență cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza 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: Agenți antitrombotici, 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 efecte 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 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

##### *Prevenirea TEV la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului*

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 9.500 pacienți (7.050 pacienți cu intervenție chirurgicală pentru artroplastie totală de șold și 2.531 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 4), 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 decesul asociat cu TEV), reprezentând criteriile de evaluare finale pre-definite de eficacitate primară și secundară majoră. În plus, în toate cele trei studii, incidența TEV simptomatice (TVP simptomatice, EP fără evoluție letală și decesul asociat cu TEV) a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat enoxaparină. Criteriul de evaluare 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 4:** Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiile clinice de fază III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Populația de studiu	4.541 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de șold			2.509 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de șold			2.531 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de genunchi		
Doza și durata de tratament după intervenție	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi 35 ± 4 zile	Enoxaparin 40 mg o dată pe zi 35 ± 4 zile	p	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi 35 ± 4 zile	Enoxaparin 40 mg o dată pe zi 12 ± 2 zile	p	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi 12 ± 2 zile	Enoxaparin 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 simptomatice	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Hemoragii 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 17.413 pacienți cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală ortopedică majoră la nivelul șoldului sau al genunchiului, pentru a compara rivaroxaban cu alte tromboprotective farmacologice (standard de terapie) în practica medicală curentă. Evenimentul TEV simptomatic a apărut la 57 (0,6%) dintre pacienții din grupul tratat cu rivaroxaban (n = 8778) și la 88 (1,0%) dintre pacienții din grupul tratat cu standardul de terapie (n = 8635; raportul riscurilor 0,63; 95% ÎI 0,43 –

0,91; populația de siguranță). Hemoragiile majore au apărut la 35 (0,4%) și la 29 (0,3%) dintre pacienții din grupurile tratate cu rivaroxaban și cu standardul de terapie (*raportul riscurilor* 1, 10: 95% ÎI 0,67 – 1,80). Astfel, rezultatele au fost în concordanță cu rezultatele studiilor pivot, randomizate .

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

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

Au fost studiați peste 12.800 pacienți în patru studii clinice de fază III, randomizate, controlate (studiile EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN Extension și EINSTEIN CHOICE) și suplimentar a fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE. Durata globală combinată a tratamentului, în toate studiile, a fost de până la 21 luni.

În studiul EINSTEIN DVT au fost studiați 3.449 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 3, 6 sau 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 studiul EINSTEIN PE au fost studiați 4.832 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 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 1.197 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. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Studiile EINSTEIN DVT, PE și Extension au utilizat aceleași criterii de evaluare (principal și secundar) de eficacitate predefinite. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin criteriul de evaluare compus din TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală. Criteriul de evaluare secundar de eficacitate a fost definit drept criteriul de evaluare compus din TVP recurentă, EP non-fatală și mortalitatea din orice cauză.

În studiul EINSTEIN CHOICE, 3.396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică, care au finalizat 6 - 12 luni de tratament anticoagulant, au fost studiați pentru prevenirea EP fatale sau a recurenței TVP sau EP simptomatice non-fatale. Pacienții cu indicația de continuare a tratamentului cu doze terapeutice de anticoagulante au fost excluși din studiu. Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de data individuală de randomizare (media: 351 zile). Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu 100 mg de acid acetilsalicilic o dată pe zi.

Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin criteriul de evaluare compus din TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală.

În studiul EINSTEIN DVT (vezi Tabelul 5), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare principal de eficacitate ( $p < 0,0001$  (testul de non-inferioritate); Raport de Risc (RR): 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (testul de superioritate)).

Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,67 ((ÎI 95% = 0,47 - 0,95), valoarea p nominală  $p = 0,027$ ) în favoarea rivaroxaban. Valorile INR 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 cele 3, 6 și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată pre-specificată. În grupul tratat cu enoxaparină/VKA nu a existat nicio relație clară



între nivelul mediu de centru TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurente ( $P = 0,932$  pentru interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (ÎI 95%, 0,35 - 1,35).

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

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

Populația de studiu	3.449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1.731	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1.718
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 EP nu poate fi exclusă	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă 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 RR prespecificat de 2,0); RR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (superioritate)

În studiul EINSTEIN PE (vezi Tabelul 6) s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior față de enoxaparină/AVK din punct de vedere al criteriul de evaluare primar de eficacitate ( $p = 0,0026$  (testul de non-inferioritate); RR: 1,123 (0,749 - 1,684). Beneficiul clinic net prespecificat (rezultatul principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,849 (ÎI 95% = 0,633 - 1,139), valoarea p nominală  $p = 0,275$ ). Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 63% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 215 zile și 57%, 62% și 65% din timp în cele 3, 6 și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prespecificată. În grupul tratat cu enoxaparină/VKA nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurentă ( $p = 0,082$  pentru interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (ÎI 95%, 0,277 - 1,484).

Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic) au fost ușor mai scăzute pentru grupul de tratament cu rivaroxaban (10,3% (249/2412)) decât pentru grupul de tratament cu enoxaparină/AVK (11,4% (274/2405)). Incidența pentru criteriul de evaluare 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 cu enoxaparină/AVK (2,2% (52/2405)) cu un RR de 0,493 (ÎI 95%, 0,308 - 0,789).

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

<b>Populația de studiu</b>	<b>4.832 pacienți cu EP acută simptomatică</b>	
<b>Dozele și durata de tratament</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2.419</b>	<b>Enoxaparină/AVK<sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2.413</b>
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 EP nu poate fi exclusă	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă 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 rivaroxaban 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 RR prespecificat de 2,0); RR: 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 de siguranță din analiza comună a studiilor de fază III EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE**

<b>Populația de studiu</b>	<b>8.281 pacienți cu TVP sau EP acută simptomatică</b>	
<b>Dozele și durata de tratament</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4.150</b>	<b>Enoxaparină/AVK<sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4.131</b>
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 EP nu poate fi exclusă	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă 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 RR prespecificat de 1,75); RR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimentele hemoragice majore) al analizei comune a raportat un RR prespecificat de 0,771 ((ÎÎ 95%, 0,614 – 0,967), valoarea nominală pentru  $p = 0,0244$ ).

În studiul EINSTEIN Extension (vezi Tabelul 8) rivaroxaban a fost superior față de placebo în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal și secundar de eficacitate. Pentru criteriul de evaluare 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. Criteriul de evaluare final secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante 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 de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN Extension**

<b>Populația de studiu</b>	<b>1.197 pacienți au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente</b>	
<b>Dozele și durata de tratament</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 6 sau 12 luni N = 602</b>	<b>Placebo 6 sau 12 luni N = 594</b>
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 EP nu poate fi exclusă	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Evenimente hemoragice majore	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

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

În studiul EINSTEIN CHOICE (vezi Tabelul 9), atât rivaroxaban 20 mg, cât și rivaroxaban 10 mg au fost superioare față de acidul acetilsalicilic 100 mg în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal de eficacitate. Criteriul de evaluare final principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a fost similar pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg și 10 mg o dată pe zi comparativ cu acid acetilsalicilic 100 mg.

**Tabelul 9: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN CHOICE**

Populația de studiu	3.396 pacienți au continuat tratamentul de prevenție al tromboemboliei venoase recurente		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi N=1.107	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi N=1.127	AAS 100 mg o dată pe zi N=1.131
Durata medie de tratament [interval între cvartile]	349 [189-362] zile	353 [190-362] zile	350 [186-362] zile
TEV recurentă simptomatică	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recurentă simptomatică	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recurentă simptomatică	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recurentă simptomatică, IM, accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Evenimente hemoragice majore	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV recurentă simptomatică sau hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\* p<0,001 (superioritate) rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superioritate) rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominal)

În plus față de programul de fază III EINSTEIN, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, observațional, de cohortă (XALIA) cu adjudecarea centrală a rezultatelor, ce au inclus evenimentele TEV recurente, hemoragia majoră și decesul. Au fost înrolați 5.142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban comparativ cu terapia anticoagulantă standard, în practica medicală curentă. Ratele de hemoragie majoră, TEV recurent și mortalitatea de orice cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Au existat diferențe între caracteristicile de bază ale pacienților la momentul inițial, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficiența renală. O analiză pre-specificată stratificată prin scor de predilecție a fost utilizată pentru a ajusta diferențele de bază măsurate la momentul inițial, dar cu toate acestea, diferențele reziduale ar putea influența rezultatele. RR ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurente și mortalitatea de orice cauză au fost 0,77 (ÎI 95% 0,40-1,50), 0,91 (ÎI 95% 0,54-1,54) și respectiv 0,51 (ÎI 95% 0,24-1,07). Aceste rezultate din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Într-un studiu non-intervențional, postautorizare, la peste 40000 de pacienți fără antecedente de cancer din 4 țări, rivaroxaban a fost prescris pentru tratamentul sau prevenția TVP și EP. Ratele de evenimente la 100 pacient-ani pentru TEV simptomatic/aparent clinic/evenimente tromboembolice care au dus la spitalizare, au variat de la 0,64 (Î 95% 0,40 – 0,97) în Regatul Unit la 2,30 (Î 95% 2,11 – 2,51) în Germania. Hemoragiile care au dus la spitalizare s-au produs la rate de evenimente la 100 pacient-ani de 0,31 (Î 95% 0,23 – 0,42) pentru hemoragiile intracraniene, de 0,89 (Î 95% 0,67 – 1,17) pentru hemoragiile gastrointestinale, de 0,44 (Î 95% 0,26 – 0,74) pentru hemoragiile urogenitale și de 0,41 (Î 95% 0,31 – 0,54) pentru alte tipuri de hemoragii.

#### Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc crescut

Într-un studiu sponsorizat de un investigator, multicentric deschis, randomizat, cu evaluare mascată a obiectivului final, rivaroxaban a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc crescut de evenimente tromboembolice (pozitiv pentru toate cele 3 teste antifosfolipidice: lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I). Studiul a fost oprit prematur după includerea a 120 de pacienți, datorită unui număr mai mare de evenimente în rândul pacienților din brațul cu rivaroxaban. Urmărirea medie a fost de 569 de zile. 59 de pacienți au fost randomizați la rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) <50 ml/minut) și 61 la warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimentele tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați la rivaroxaban (4 atacuri ischemice și 3 infarcte miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați la warfarină. Sângerări majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

#### Copii și adolescenți

Agenția 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 unei sonde nazogastrice, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al rivaroxaban, 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 din cauza 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 cauziene, 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.

Rivaroxaban 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/minut), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) și severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut), 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/minut. Din cauza 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/minut. Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu clearance al creatininei 15 – 29 ml/minut (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 maxime și minime în intervalul de dozare) a fost 101 (7 - 273) și respectiv 14 (4 – 51) mcg/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 mcg/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 în indicația prevenirii primare a TEV.

## **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 (2910)  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu

#### Filmul

Macrogol (3350)  
Hipromeloză (2910)  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid roșu de fer (E 172).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

#### Comprimate zdrobite

Comprimatele de rivaroxaban zdrobite sunt stabile în apă și piure de mere timp de până la 4 ore.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii de carton conținând 5, 10, 14, 28, 30 sau 98 de comprimate filmate în blistere din PP/folie de aluminiu  
Cutii de carton conținând 10 x 1 sau 100 x 1 comprimate filmate în blistere din PP/folie de aluminiu, perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Ambalaje multiple conținând 10 cutii cu 10 x1 (100 comprimate filmate) în blistere din PP/folie de aluminiu, perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Cutii conținând 5, 10 sau 30 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/folie de aluminiu.

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

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### Zdrobirea comprimatelor

Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și introduse în suspensie în 50 ml de apă și administrate printr-o sondă nazogastrică sau sondă de alimentare gastrică, după confirmarea plasării gastrice a sondei. După aceea, sonda trebuie irigată cu apă. Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării substanței active, administrarea rivaroxabanului distal față de stomac trebuie evitată, deoarece poate duce la absorbție redusă și, prin urmare, expunere redusă la substanța activă. Nu este necesară alimentarea enterală imediat după administrarea de comprimate de 10 mg.



**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, EU/1/08/472/042-045.

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

Data primei autorizări: 30 Septembrie 2008  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Mai 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## 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), imprimare transversal cu sigla BAYER pe una din fețe și cu „15” și un triunghi pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Adulți

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 al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți. (Vezi pct. 4.4. pentru pacienții cu EP instabili hemodinamic).

#### Copii și adolescenți

Tratamentul tromboemboliei venoase (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

##### *Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la adulți*

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 la adulți*

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.

Trebuie avut în vedere tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (adică intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă). Trebuie avut în vedere tratamentul de durată mai lungă la pacienții cu TVP sau EP provocată fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocată sau TVP sau EP recurentă în antecedente.

Atunci când este indicată profilaxia prelungită a TVP sau EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții la care riscul de TVP sau EP recurentă este considerat crescut, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care a apărut TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu Xarelto 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea Xarelto 20 mg o dată pe zi.

Durata tratamentului și alegerea dozei trebuie efectuate de la caz la caz, după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului față de riscul de hemoragie (vezi pct. 4.4).

	Perioada	Schema de administrare	Doza zilnică totală
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP	Zilele 1-21	15 mg de două ori pe zi	30 mg
	Începând cu Ziua 22	20 mg o dată pe zi	20 mg
Prevenirea recurenței TVP și a EP	După finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP	10 mg o dată pe zi sau 20 mg o dată pe zi	10 mg sau 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.

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, 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 TEV și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți*

Tratamentul cu Xarelto la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial (vezi pct. 5.1).

Doza pentru copii și adolescenți este calculată pe baza greutatei corporale.

- Greutatea cuprinsă între 30 și 50 kg:  
se recomandă o doză de 15 mg de rivaroxaban o dată pe zi. Aceasta este doza zilnică maximă.
- Greutatea de 50 kg sau peste:  
se recomandă o doză de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. Aceasta este doza zilnică maximă.
- Pentru pacienții cu greutatea mai mică de 30 kg consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Xarelto granule pentru suspensie orală.

Trebuie monitorizată greutatea copilului, iar doza trebuie analizată regulat. Acest lucru este necesar pentru a asigura menținerea dozei terapeutice. Ajustările dozei trebuie făcute numai pe baza modificărilor de greutate corporală.

Tratamentul trebuie să continue timp de cel puțin 3 luni la copii și adolescenți. Tratamentul poate fi prelungit până la 12 luni atunci când este necesar din punct de vedere clinic. Nu sunt disponibile date la copii pentru a susține reducerea dozei după 6 luni de tratament. Raportul beneficiu-risc al continuării terapiei după 3 luni trebuie evaluat pe baza riscului individual, ținând seama de riscul de tromboză recurentă în comparație cu riscul potențial de sângerare.

Dacă se omite o doză, doza omisă trebuie luată cât mai curând posibil după ce se observă, însă numai în aceeași zi. Dacă nu este posibil acest lucru, pacientul trebuie să omită doza și să continue cu doza următoare, conform prescrierii. Pacientul trebuie să nu ia două doze pentru a compensa doza omisă.

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

- Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice: tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Xarelto când valoarea Raportului Internațional Normalizat (INR) este  $\leq 3,0$ .
- Tratamentul pentru TVP, EP și prevenirea recurenței la adulți și tratamentul TEV și prevenirea recurenței la pacienți pediatrici: 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).

#### *Pacienți pediatrici:*

La copiii la care se efectuează trecerea de la Xarelto la AVK trebuie să continue administrarea Xarelto timp de 48 ore după prima doză de AVK. După 2 zile de administrare concomitentă trebuie determinat INR înainte de următoarea doză de Xarelto programată. Se recomandă ca administrarea concomitentă a Xarelto și AVK să continue până ce valoarea INR este  $\geq 2,0$ . După oprirea administrării Xarelto, testarea INR poate fi fiabilă după 24 ore de la ultima doză (vezi mai sus și pct. 4.5).

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

La pacienții adulți și pacienții pediatrici 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*

Opriti Xarelto și administrați 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

#### Adulți:

Datele clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut) 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/minut (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut) 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, dacă doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi și 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 evaluată în acest studiu clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).  
Dacă doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată.

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

#### Copii și adolescenți:

- La copiii și adolescenții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară 50 - 80 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>): nu este necesară nicio ajustare a dozei, pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate la pacienți pediatrici (vezi pct. 5.2).
- La copiii și adolescenții cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>): administrarea Xarelto nu este recomandată, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.4).

### 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).

Nu sunt disponibile date clinice privind copiii cu insuficiență hepatică.

### Pacienți vârstnici

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

### Greutate corporală

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

Pentru pacienții pediatrici, doza este stabilită pe baza greutății corporale.

### Diferențe legate de sex

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

### 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 cele referitoare la durata tratamentului trebuie să ia în considerare ghidurile existente de recomandare a tratamentului cu anticoagulante la pacienții suferinți de cardiopatie.

#### Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent

Există experiență limitată cu doza redusă de Xarelto 15 mg o dată pe zi (sau Xarelto 10 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată [clearance de creatinină 30 – 49 ml/minut]) în asociere cu un inhibitor P2Y12, pentru o perioadă de maxim 12 luni, la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent. (vezi pct. 4.4 și 5.1).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Xarelto la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite în indicația de prevenire a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV.

#### Mod de administrare

##### Adulți

Xarelto este destinat administrării orale.

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

##### Zdrobirea comprimatelor

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 înainte de utilizare, putând fi astfel administrat pe cale orală. După administrarea comprimatelor filmate de Xarelto 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimente.

Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin sonde nazogastrice (vezi pct. 5.2 și 6.6).

##### Copii și adolescenți cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg

Xarelto este destinat administrării orale.

Pacientul trebuie sfătuit să înghită comprimatul cu lichid. Trebuie luat, de asemenea, cu alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie luate la interval de aproximativ 24 ore.

În cazul în care pacientul scuipă imediat doza sau are vărsături în decurs de 30 minute după primirea dozei, trebuie administrată o doză nouă. Cu toate acestea, dacă pacientul are vărsături la mai mult de 30 minute după doză, doza nu trebuie administrată din nou și trebuie luată următoarea doză conform programării.

Comprimatul nu trebuie divizat în încercarea de a furniza o fracțiune dintr-o doză de comprimat.

##### Zdrobirea comprimatelor

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, trebuie utilizat Xarelto granule pentru suspensie orală.

Dacă suspensia orală nu este disponibilă imediat, atunci când se prescriu doze de rivaroxaban de 15 mg sau 20 mg, acestea pot fi furnizate prin zdrobirea comprimatului de 15 mg sau 20 mg și amestecarea sa cu apă sau piure de mere imediat înainte de utilizare și administrarea orală.

Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin sondă nazogastrică sau de alimentare gastrică (vezi pct. 5.2 și 6.6).

### **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 afecțiune 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).

Sarcina și alăptarea (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 (vezi pct. 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragii ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) 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 și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, 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 tensiunii 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).

##### *Copii și adolescenți*

Există date limitate la copiii cu tromboză de venă cerebrală și sinusală, care au o infecție la nivelul SNC (vezi pct. 5.1). Riscul de sângerare trebuie evaluat cu atenție înainte și în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

##### Insuficiență renală

La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut), 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/minut. Nu se recomandă utilizarea medicamentului la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut (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).

Xarelto nu este recomandat la copiii și adolescenții cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>), deoarece nu sunt disponibile date clinice.

#### Interacțiuni cu alte medicamente

Nu se recomandă utilizarea Xarelto la pacienții la care se administrează 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. Nu sunt disponibile date clinice pentru copiii cărora li se administrează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP 3A4 și ai gp-P (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acidul acetilsalicilic și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). 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 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.

#### Pacienți cu cancer

Pacienții cu afecțiuni maligne pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic ar trebui cântărit față de riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ dependent de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile cu localizare în tractul gastrointestinal sau genitourinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare, utilizarea rivaroxaban este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### Pacienți cu proteze valvulare

Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (TAVI). Siguranța și eficacitatea Xarelto nu au fost studiate la pacienți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evedențieze că Xarelto oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea Xarelto la acești pacienți.

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulantele orale cu acțiune directă (DOACs) inclusiv rivaroxaban nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză, care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt triplu pozitivi (pentru lupus anticoagulant, anticorpi anti-anticardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I), tratamentul cu DOACs poate fi asociat cu incidențe crescute de recurență a evenimentelor trombotice comparativ cu terapia cu un antagonist al vitaminei K.

#### Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent

Datele clinice sunt disponibile dintr-un studiu intervențional, ce a avut drept criteriul de evaluare primar să evalueze siguranța la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent. Datele de eficacitate la această populație de pacienți sunt limitate (vezi



pct. 4.2 și 5.1). Nu există date disponibile pentru pacienții cu accident vascular cerebral (AVC)/atac ischemic tranzitor (AIT) în antecedente.

Pacienții cu EP instabili hemodinamic sau pacienții care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară  
Xarelto nu este recomandat drept 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 au fost stabilite în aceste situații clinice.

#### Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a 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 de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale á 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 exemplu, 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 rixaroxaban 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 a 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 și trebuie pus în balanță cu urgența unei proceduri de diagnostic.

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 adulți 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.

Nu sunt disponibile date privind momentul plasării sau eliminării unui cateter neuraxial la copiii care se află sub tratament cu Xarelto. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea rivaroxabanului și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu durată scurtă de acțiune.

#### 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

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

#### Reacții dermatologice

În timpul supravegherii după punerea pe piață, au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și sindromul DRESS, în asociere cu utilizarea de rivaroxaban (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă cel mai mare risc la aceste reacții adverse la începutul tratamentului: debutul reacțiilor are loc în majoritatea cazurilor în timpul primelor săptămâni de tratament. Administrarea de rivaroxaban trebuie oprită la prima apariție a unei erupții cutanate severe (de exemplu, erupție care se

extinde, intensă și/sau formare de vezicule), sau în caz de orice alte semne de hipersensibilitate asociate cu leziuni ale mucoaselor.

#### Informații cu privire la excipienți

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate dozată, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu se cunoaște nivelul interacțiunilor la copii și adolescenți. Pentru copii și adolescenți trebuie luate în considerare datele privind interacțiunile menționate mai jos au fost obținute de la adulți și atenționările de la pct. 4.4.

##### 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 la care se administrează 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. Interacțiunea cu claritromicină este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut. (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. Interacțiunea cu eritromicină este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut.

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  $C_{max}$ . Interacțiunea cu fluconazol este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu dronedarona, din cauza 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 anti-factor 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.

Din cauza 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).

#### ISRS/IRSN

Similar altor anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de hemoragie în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN, din cauza efectului raportat al acestora asupra trombocitelor. În cazul utilizării concomitente în cadrul programului clinic cu rivaroxaban, au fost observate incidențe mai crescute numeric de hemoragii majore sau non-majore relevante clinic, în toate grupurile de tratament.

#### 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 prin modul de acțiune al 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). Din cauza 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 amețeală (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 treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1).

Cumulativ, au fost expuși la rivaroxaban 69608 pacienți adulți în nouăsprezece studii de fază III și 488 pacienți copii și adolescenți în două studii de fază II și două studii de fază III.

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

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică totală	Durata maximă de tratament
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	6790	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg După cel puțin 6 luni: 10 mg sau 20 mg	21 luni
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	329	Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi	12 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 sindrom coronarian acut (SCA)	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent fie cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	18.244	5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie	47 luni
	3256**	5 mg administrate concomitent cu AAS	42 luni

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

\*\* Din studiul VOYAGER PAD

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (Tabelul 2) (vezi de asemenea pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos). Hemoragiile raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5%) și hemoragia de tract gastrointestinal (3,8%).

**Tabelul 2: Incidența evenimentelor hemoragice\* și a anemiei la pacienții expuși la rivaroxaban în cadrul studiilor de fază III pediatrice și la adulți finalizate**

Indicație	Orice hemoragie	Anemie
Prevenirea TEV la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6,8% dintre pacienți	5,9% dintre pacienți
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	12,6% dintre pacienți	2,1% dintre pacienți
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	23% dintre pacienți	1,6% dintre pacienți
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	39,5% dintre pacienți	4,6% dintre pacienți
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	28 la 100 pacient-ani	2,5 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	22 la 100 pacient-ani	1,4 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	6,7 la 100 pacient-ani	0,15 la 100 pacient-ani**
	8,38 per 100 pacient-ani <sup>#</sup>	0,74 per 100 pacient-ani*** #

\* Pentru toate studiile efectuate cu rivaroxaban se colectează, raportează și evaluează toate evenimentele hemoragice.

\*\* În studiul COMPASS există o incidență redusă a anemiei, deoarece s-a aplicat o abordare selectivă pentru colectarea evenimentelor adverse.

\*\*\* S-a aplicat o abordare selectivă a colectării evenimentelor adverse

# Din studiul VOYAGER PAD

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse raportate la utilizarea Xarelto la pacienți adulți și pacienți pediatrice sunt prezentate în Tabelul 3 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 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții adulți din studiile de fază III sau în timpul utilizării după punerea pe piață\* și în două studii de fază II și două studii de fază III la pacienți pediatrici**

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>				
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup> , trombocitopenie			
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				
	Reacție alergică, dermatită alergică, angioedem și edem alergic		Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic	
<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 gastrointestinale</b>				
Gingivoragie Hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (inclusiv rectoragie), dureri gastrointestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup>	Xerostomie			

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				
Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Insuficiență hepatică, creștere a valorilor bilirubinemiei, creștere a valorilor plasmatiche ale fosfatazei alcaline <sup>A</sup> , creștere a valorilor plasmatiche ale GGT <sup>A</sup>	Icter, creștere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		
<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		Sindrom Stevens-Johnson/Necroliză epidermică toxică, Sindrom DRESS	
<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)				Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie



Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>				
Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scăderea tonusului și a energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat <sup>A</sup>		
<b>Investigații diagnostice</b>				
	Creșterea LDH-ului <sup>A</sup> , creșterea valorilor lipazei <sup>A</sup> , creșterea valorilor amilazei <sup>A</sup>			
<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 TEV la pacienții adulți cărora li se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului

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

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

\* S-a aplicat o abordare selectivă prespecificată pentru colectarea evenimentelor adverse în studiile de fază III selectate. Incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu a fost identificată nicio reacție adversă nouă la medicament după analiza acestor studii.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Din cauza 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, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemia au fost observate 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 importante pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, 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 pct. 4.4 „Risc hemoragic”). Sângerarea menstruală poate fi intensificată și/sau prelungită. Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, amețelă, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei cum sunt 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 cauzată hipoperfuzie. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

## Copii și adolescenți

### *Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV*

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți se bazează pe datele privind siguranța din două studii de fază II și un studiu de fază III, în regim deschis, controlate cu comparator activ, la pacienți pediatrici cu vârsta de la naștere până la mai puțin de 18 ani. Constatările privind siguranța au fost în general similare între rivaroxaban și comparator la diferite grupe de vârstă pediatrice. În general, profilul de siguranță la 412 copii și adolescenți tratați cu rivaroxaban a fost similar cu cel observat la populația adultă și consecvent la grupele de vârstă, însă evaluarea este limitată de numărul mic de pacienți.

La pacienții pediatrici s-au raportat mai frecvent cefalee (foarte frecventă, 16,7%), febră (foarte frecventă, 11,7%), epistaxis (foarte frecvent, 11,2%), vărsături (foarte frecvente, 10,7%), tahicardie (frecventă, 1,5%), creștere a bilirubinei (frecventă, 1,5%) și creștere a bilirubinei conjugate (mai puțin frecventă, 0,7%) în comparație cu adulții. În concordanță cu populația adultă, s-a observat menorație la 6,6% (frecvent) la adolescente după menarhă. Trombocitopenia, observată în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață la populația adultă, a fost frecventă (4,6%) în studiile clinice pediatrice. Reacțiile adverse la medicament la pacienții pediatrici au avut în principal severitate ușoară până la moderată.

### 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, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

La adulți s-au raportat cazuri rare de supradozaj până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie urmărit cu atenție pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi pct. Abordarea terapeutică a sângerării). Datele disponibile provenite de la copii sunt limitate. În cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban 50 mg sau mai mult la adulți se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatice medii din cauza absorbției limitate, însă nu sunt disponibile date pentru doze supraterapeutice la copii.

Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa), care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban la adulți, însă nu s-a stabilit la copii (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa).

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

### Abordarea terapeutică a 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 este de aproximativ 5 - 13 ore la adulți. Timpul de înjumătățire la copii estimat utilizând modelarea de farmacocinetică populațională (popPK) este mai scurt (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 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 fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui 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 adulții și copiii 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 hemoragii majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în 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 adulții cărora li se administrează rivaroxaban. Experiența provenită din utilizarea acestor medicamente la copiii cărora li se administrează rivaroxaban este inexistentă. Nu există nici justificare științifică de beneficii și nici experiență cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza 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: Agenți antitrombotici, 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 efecte 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 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 al 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 concentrații minime (8 - 16 ore după administrarea comprimatului), cele 5/95 percentile au variat între 14 - 24 s pentru doza de 15 mg de două ori pe zi și pentru doza de 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 percentile 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 concentrații minime (16 - 36 de ore după administrarea comprimatului) cele 5 / 95 percentile au variat la pacienții tratați cu 20 mg o dată pe zi 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).

## Copii și adolescenți

TP (reactiv neoplastin), aPTT și testul anti-Xa (cu test cantitativ calibrat) indică o corelație strânsă cu concentrațiile plasmatiche la copii. Corelația dintre anti-Xa și concentrațiile plasmatiche este liniară, cu o pantă aproape de 1. Pot apărea discrepanțe individuale, cu valori anti-Xa mai crescute sau mai scăzute, în comparație cu concentrațiile plasmatiche corespunzătoare. Nu există necesitatea monitorizării de rutină a parametrilor de coagulare în timpul tratamentului clinic cu rivaroxaban. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin teste anti-factor Xa cantitative calibrate, exprimate în  $\mu\text{g/l}$  (vezi tabelul 13 de la pct. 5.2 pentru intervalele de concentrații plasmatiche observate pentru rivaroxaban la copii). Trebuie luată în considerare limita inferioară a cuantificărilor atunci când se utilizează testul anti-Xa pentru a cuantifica concentrațiile plasmatiche de rivaroxaban la copii. Nu s-a stabilit niciun prag pentru eficacitate sau evenimente privind siguranța.

## Eficacitate și siguranță clinică

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

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

În studiul pivot dublu-orb ROCKET AF, 14.264 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut), 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.

Rivaroxaban a fost non-inferior comparativ cu warfarina pentru criteriul de evaluare final principal de eficacitate compus din accidentul vascular cerebral și embolia sistemică non-SNC. În populația per-protocol aflată sub tratament, accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică au apărut la 188 de pacienți tratați cu rivaroxaban (1,71% pe an) și 241 tratați cu warfarină (2,16% pe an) (RR 0,79; 95% ÎI, 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) (RR 0,88; 95% ÎI, 0,74 - 1,03;  $P < 0,001$  pentru non-inferioritate;  $P = 0,117$  pentru superioritate). Rezultatele pentru criteriile de evaluare finale secundare, testate în ordine ierarhică în cadrul analizei ITT, sunt afișate în Tabelul 4.

La 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 rivaroxaban nu diferă în funcție de TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0) în cele patru intervale egale ( $P = 0,74$  pentru interacțiune). În pătrimea cea mai mare față de centru, raportul de risc (RR) cu rivaroxaban, comparativ cu warfarina a fost 0,74 (95% ÎI, 0,49 - 1,12).

Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore și non-majore semnificative clinic) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament (vezi Tabelul 5).

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

Populația de studiu	Analize ITT de eficacitate la pacienții cu fibrilație atrială non valvulară		
	<b>Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată)</b>  <b>Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)</b>	<b>Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0)</b> <b>Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)</b>	<b>RR (ÎI 95%) valoarea-p, test de superioritate</b>
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 5: Rezultatele de siguranță din studiul de fază III ROCKET AF**

Populația de studiu	Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară <sup>a)</sup>		
	Rivaroxaban 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)	RR (ÎÎ 95%) valoarea-p
Dozele de tratament	Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	
Evenimente hemoragice majore și non-majore relevante 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
Hemoragie 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
Scăderea hemoglobinei*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfuzia a 2 sau mai multe unități de masă eritocitară sânge integral*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Evenimente hemoragice non-majore relevante clinic	1.185 (11,80)	1.151 (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 centrală a rezultatelor, care au inclus evenimente tromboembolice și hemoragii majore. Au fost înrolați 6.704 de pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice non-SNC (sistem nervos central) în condiții reale. Scorul mediu CHADS<sub>2</sub> a fost de 1,9 și HAS-BLED a fost de 2,0 în XANTUS, comparativ cu scorurile medii CHADS<sub>2</sub> și HAS-BLED de 3,5 și respectiv 2,8 în ROCKET AF.

Hemoragia majoră s-a produs la 2,1 pe 100 pacient-ani. A fost raportată hemoragie letală la 0,2 pe 100 pacient-ani și hemoragie intracraniană la 0,4 pe 100 pacient-ani. Accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică non-SNC au fost înregistrate la 0,8 pe 100 pacient-ani.

Aceste observații din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Într-un studiu non-intervențional, postautorizare, la peste 162000 de pacienți din 4 țări, rivaroxaban a fost prescris pentru prevenția accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. Rata de evenimente pentru accidentul ischemic la 100 pacient-ani a fost de 0,70 (ÎI 95% 0,44 – 1,13). Hemoragiile care au dus la spitalizare s-au produs cu rate de evenimente la 100 pacient-ani de 0,43 (ÎI 95% 0,31 – 0,59) pentru hemoragiile intracraniene, de 1,04 (ÎI 95% 0,65 – 1,66) pentru hemoragiile gastrointestinale, de 0,41 (ÎI 95% 0,31 – 0,53) pentru hemoragiile urogenitale și de 0,40 (ÎI 95% 0,25 – 0,65) pentru alte tipuri de hemoragii.

#### *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 (echocardiografie transesofagiană) (cu 1- 5 zile de tratament anterior) sau strategia de cardioversie convențională (cu cel puțin 3 săptămâni de tratament anterior). Criteriul de evaluare principal de eficacitate (AVC de toate cauzele, atac ischemic tranzitoriu, embolie sistemică non-SNC, infarct miocardic (IM) și deces 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, ÎI 95% 0,15-1,73; populația ITT modificată). Criteriul de evaluare 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; ÎI 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.

#### *Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent*

Un studiu randomizat, deschis, multicentric (PIONEER AF-PCI) a fost efectuat pe 2.124 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară, care au necesitat angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent pentru boala aterosclerotică primară, în scopul de a evalua siguranța a două regimuri de tratament cu rivaroxaban față de un regim de tratament cu antagonist de Vitamina K (AVK). Pacienții au fost în mod aleator distribuiți într-o manieră 1:1:1 pe o durată de tratament de 12 luni. Pacienții cu AVC/AIT în antecedente au fost excluși.

Grupul 1 de pacienți a fost tratat cu rivaroxaban 15 mg o dată pe zi (rivaroxaban 10 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance de creatinină 30 – 49 ml/minut) în asociere cu un inhibitor P2Y12. Grupul 2 de pacienți a fost tratat cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu DTAP (dublă terapie antiplachetară, de exemplu clopidogrel 75 mg [sau un alt inhibitor P2Y12] plus acid acetilsalicilic [AAS] în doză redusă), pe o perioadă de 1, 6 sau 12 luni, urmate de rivaroxaban 15 mg (sau rivaroxaban 10 mg pentru pacienții cu clearance de creatinină 30 – 49 ml/minut) o dată pe zi, în asociere cu AAS în doză redusă.

Grupul 3 de pacienți a fost tratat cu antagonist de Vitamina K (AVK) în doză ajustată, în asociere cu DTAP pe o perioadă de 1, 6 sau 12 luni, urmate de AVK în doză ajustată plus AAS în doză redusă.

Criteriul de evaluare primar de siguranță, reprezentat de evenimentele de hemoragie semnificativă clinic, s-a produs la 109 (15,7%), 117 (16,6%) și la 167 (24,0%) de pacienți din grupul 1, grupul 2 și respectiv grupul 3 (RR 0,59; 95% ÎI 0,47-0,76; p<0,001, și RR 0,63; 95% ÎI 0,50-0,80; p<0,001, respectiv). Criteriul de evaluare secundar (compus din evenimentele cardiovasculare, reprezentate prin deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) s-a produs la 41 (5,9%), 36 (5,1%), și 36 (5,2%) de pacienți din grupul 1, grupul 2 și respectiv grupul 3. Ambele regimuri de tratament cu rivaroxaban au demonstrat o reducere semnificativă a evenimentelor de hemoragie semnificativă clinic comparativ cu regimul de tratament cu AVK la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, care au necesitat o procedură de angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent.

Criteriul de evaluare primar al Studiului PIONEER AF-PCI a fost să evalueze siguranța. Datele de eficacitate (inclusiv evenimentele tromboembolice) la această populație de pacienți sunt limitate.

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

Programul clinic al rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxaban pentru tratamentul inițial și de lungă durată al TVP acute și al EP acute și prevenirea recurenței TVP și a EP. Au fost studiate peste 12.800 pacienți în patru studii clinice de fază III, randomizate, controlate (studiile EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN Extension și EINSTEIN CHOICE) 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 studiate 3.449 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 studiul EINSTEIN PE au fost studiate 4.832 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 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 studiate 1.197 pacienți cu TVP sau EP pentru prevenirea recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost 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. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Studiile EINSTEIN DVT, PE și Extension au utilizat aceleași criterii de evaluare (principal și secundar) de eficacitate predefinite. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală. Obiectivul secundar de eficacitate a fost definit prin TVP recurentă, EP non-fatală și mortalitatea din orice cauză.

În studiul EINSTEIN CHOICE, 3.396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică, care au finalizat 6 -12 luni de tratament anticoagulant, au fost studiate pentru prevenirea EP letale sau a recurenței TVP sau EP simptomatice non-fatale. Pacienții cu indicația de continuare a tratamentului cu doze terapeutice de anticoagulant au fost excluși din studiu. Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de data individuală de randomizare (media: 351 zile). Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu 100 mg de acid acetilsalicilic o dată pe zi.

Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală.

În studiul EINSTEIN DVT (vezi Tabelul 6), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al obiectivului primar de eficacitate ( $p < 0,0001$  (testul de non-inferioritate); RR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (testul de superioritate)). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,67 (ÎI 95% = 0,47 - 0,95), valoarea p nominală  $p = 0,027$ ) în favoarea rivaroxaban. Valorile INR 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 cele 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prestabilită. În grupul tratat cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurentă ( $P = 0,932$  pentru



interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (ÎI 95%, 0,35 - 1,35).

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

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN DVT**

Populația de studiu	3.449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1.731	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1.718
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 EP nu poate fi exclusă	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă 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 RR prespecificat de 2,0); RR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (superioritate)

În studiul EINSTEIN PE (vezi Tabelul 7) s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior față de enoxaparină/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare primar de eficacitate ( $p = 0,0026$  (testul de non-inferioritate); RR: 1,123 (0,749 - 1,684). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,849 ((ÎI 95% = 0,633 - 1,139), valoarea-p nominală  $p = 0,275$ ). Valorile INR 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 cele 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prestabilită. În grupul cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurentă ( $P = 0,082$  pentru interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (ÎI 95%, 0,277 - 1,484).

Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore sau relevante clinic), au fost ușor mai scăzute pentru grupul de tratament cu rivaroxaban (10,3% (249/2412) decât pentru grupul de tratament cu enoxaparină/AVK (11,4% (274/2405). Incidența pentru criteriul de evaluare 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 cu enoxaparină/AVK (2,2% (52/2405) cu un RR de 0,493 (ÎI 95%, 0,308 - 0,789).

**Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN PE**

<b>Populația de studiu</b>	<b>4.832 pacienți cu o EP acută simptomatică</b>	
<b>Dozele și durata de tratament</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2.419</b>	<b>Enoxaparină/AVK<sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2.413</b>
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 EP nu poate fi exclusă	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă 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 RR premenționat de 2,0); RR: 1,123 (0,749 - 1,684)

A fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE (vezi Tabelul 8)

**Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din analiza comună a studiilor de fază III EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE**

<b>Populația de studiu</b>	<b>8.281 pacienți cu TVP sau EP acută simptomatică</b>	
<b>Dozele și durata de tratament</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4.150</b>	<b>Enoxaparină/AVK<sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4.131</b>
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 EP nu poate fi exclusă	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă 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 RR premenționat de 1,75); RR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimentele hemoragice majore) al analizei comune a raportat un RR prespecificat de 0,771 ((Î 95%, 0,614 – 0,967), valoarea nominală pentru  $p = 0,0244$ ).

În studiul EINSTEIN Extension (vezi Tabelul 9) rivaroxaban a fost superior față de placebo în ceea ce

privește criteriul de evaluare final principal și secundar de eficacitate. Pentru criteriul de evaluare 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. Criteriul de evaluare final secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic) a evidențiat rate mai crescute pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo.

**Tabelul 9: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN Extension**

<b>Populația de studiu</b>	<b>1.197 pacienți au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente</b>	
<b>Dozele și durata tratamentului</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 6 sau 12 luni N = 602</b>	<b>Placebo 6 sau 12 luni N = 594</b>
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 EP nu poate fi exclusă	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Evenimente hemoragice majore	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemoragie majoră și non-majoră relevantă clinic	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

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

În studiul EINSTEIN CHOICE (vezi Tabelul 10), atât rivaroxaban 20 mg, cât și 10 mg au fost superioare față de acidul acetilsalicilic 100 mg în ceea ce privește obiectivul final principal de eficacitate. Criteriul de evaluare final principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a fost similar pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg și 10 mg o dată pe zi comparativ cu acid acetilsalicilic 100 mg.

**Tabelul 10: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN CHOICE**

Populația de studiu	3.396 pacienți cu tratament continuu pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi N=1.107	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi N=1.127	ASA 100 mg o dată pe zi N=1.131
Durata medie a tratamentului [interval între cvartile]	349 [189-362] zile	353 [190-362] zile	350 [186-362] zile
TEV recurentă simptomatică	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recurentă simptomatică	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recurentă simptomatică	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recurentă simptomatică, IM, accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Evenimente hemoragice majore	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV recurentă simptomatică sau hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\* p<0,001 (superioritate) rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superioritate) rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominal)

În plus față de programul de fază III EINSTEIN, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, observațional, de cohortă (XALIA) cu adjudecarea centrală a rezultatelor, ce au inclus evenimentele TEV recurente, hemoragia majoră și decesul. Au fost înrolați 5.142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban, comparativ cu terapia anticoagulantă standard, în practica medicală curentă. Ratele de hemoragie majoră, TEV recurent și de mortalitate de orice cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Au existat diferențe în caracteristicile de bază ale pacienților, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficiența renală. O analiză pre-specificată stratificată prin scor de predilecție a fost utilizată pentru a ajusta diferențele de bază măsurate, dar cu toate acestea, diferențele reziduale ar putea influența rezultatele. RR ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurent și mortalitatea de orice cauză au fost de 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 rezultate din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Într-un studiu non-intervențional, postautorizare, la peste 40000 de pacienți fără antecedente de cancer din 4 țări, rivaroxaban a fost prescris pentru tratamentul sau prevenția TVP și EP. Ratele de evenimente la 100 pacient-ani pentru TEV simptomatic/aparent clinic/evenimente tromboembolice care au dus la spitalizare, au variat de la 0,64 (ÎI 95% 0,40 – 0,97) în Regatul Unit la 2,30 (ÎI 95% 2,11 – 2,51) în Germania. Hemoragiile care au dus la spitalizare s-au produs cu rate de evenimente la 100 pacient-ani de 0,31 (ÎI 95% 0,23 – 0,42) pentru hemoragiile intracraniene, de 0,89 (ÎI 95% 0,67 – 1,17) pentru hemoragiile gastrointestinale, de 0,44 (ÎI 95% 0,26 – 0,74) pentru hemoragiile urogenitale și de 0,41 (ÎI 95% 0,31 – 0,54) pentru alte tipuri de hemoragii.

#### Copii și adolescenți

##### Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la pacienții pediatrici

Au fost studiate în total 727 copii cu TEV acută confirmată, dintre care la 528 s-a administrat rivaroxaban, în cadrul a 6 studii pediatrice multicentrice în regim deschis. Administrarea de doze ajustate pe baza greutății corporale la pacienți cu vârsta de la naștere până la mai puțin de 18 ani a determinat o expunere la rivaroxaban similară cu cea observată la pacienții adulți cu TVP tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, după cum s-a confirmat în studiul de fază III (vezi pct. 5.2).

Studiul de fază III EINSTEIN Junior a fost un studiu clinic randomizat, controlat cu comparator activ, în regim deschis, multicentric, efectuat la 500 pacienți pediatrici (cu vârsta de la naștere până la < 18 ani) cu TEV acută confirmată. Au fost 276 copii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, 101 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani, 69 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani și 54 copii cu vârsta < 2 ani.

TEV de referință a fost clasificată fie ca TEV asociată cateterului venos central (TEV-CVC; 90/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 37/165 pacienți în grupul comparator), tromboză de venă cerebrală și sinusală (TVCS; 74/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 43/165 pacienți în grupul comparator) și toate celelalte, incluzând TVP și EP (non-TEV-CVC; 171/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 85/165 pacienți în grupul comparator). Cea mai frecventă formă de prezentare a trombozei de referință la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani a fost non-TEV-CVC la 211 copii (76,4%); la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani și cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani a fost TVCS la 48 copii (47,5%) și respectiv 35 copii (50,7%); iar la copiii cu vârsta < 2 ani a fost TEV-CVC la 37 copii (68,5%). Nu au fost copii cu TVCS cu vârsta mai mică de 6 luni în grupul rivaroxaban. 22 dintre pacienții cu TVCS au avut o infecție la nivelul SNC (13 pacienți în grupul rivaroxaban și 9 pacienți în grupul comparator).

TEV a fost provocată de factori de risc persistenți, tranzitorii sau atât persistenți, cât și tranzitorii la 438 copii (87,6%).

Pacienților li s-a administrat tratament inițial cu doze terapeutice de HNF, HGMM sau fondaparină timp de cel puțin 5 zile și au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra doze ajustate pe baza greutății corporale de rivaroxaban sau din clasa medicamentelor comparator (heparine, AVK) pentru o perioadă de tratament de studiu principală de 3 luni (1 lună pentru copiii < 2 ani cu TEV-CVC). La sfârșitul perioadei de tratament de studiu principale, a fost repetat testul de imagistică în scop diagnostic care a fost efectuat la momentul inițial, dacă era fezabil din punct de vedere clinic. Tratamentul de studiu putea fi oprit la acest moment sau putea fi continuat la latitudinea Investigatorului, timp de până la 12 luni (pentru copiii < 2 ani cu TEV-CVC, timp de până la 3 luni) în total.

Criteriul final principal de eficacitate a fost reprezentat de TEV recurentă simptomatică. Criteriul final principal de siguranță a fost reprezentat de criteriul compus din hemoragie majoră și hemoragie non-majoră relevantă clinic (HNMRC). Toate criteriile finale de eficacitate și siguranță au fost supuse procedurii de adjudecare a unei comisii independente în regim orb față de alocarea la tratament. Criteriile finale de eficacitate și siguranță sunt prezentate în Tabelele 11 și 12 de mai jos.

TEV recurente au apărut la grupul cu rivaroxaban la 4 din 335 pacienți și în grupul comparator la 5 din 165 pacienți. Criteriul compus din hemoragie majoră și HNMRC a fost raportat la 10 din 329 pacienți (3%)

tratați cu rivaroxaban și la 3 din 162 pacienți (1,9%) tratați cu medicamentul comparator. S-a raportat un beneficiu clinic net (TEV simptomatică recurentă plus evenimente de hemoragie majoră) în grupul cu rivaroxaban la 4 din 335 pacienți și în grupul cu medicament comparator la 7 din 165 pacienți. A avut loc normalizarea poverii trombotice la imagistica repetată la 128 din 335 pacienți cu tratament cu rivaroxaban și la 43 din 165 pacienți din grupul comparator. Aceste constatări au fost în general similare la grupele de vârstă. Au existat 119 (36,2%) copii cu orice tratament de urgență a sângerării în grupul cu rivaroxaban și 45 (27,8%) copii în grupul comparator.

**Tabelul 11: Criteriile finale de eficacitate la sfârșitul perioadei principale de tratament**

Eveniment	Rivaroxaban N=335*	Comparator N=165*
TEV recurentă (criteriu final principal de eficacitate)	4 (1,2%, Î 95% 0,4% - 3,0%)	5 (3,0%, Î 95% 1,2% - 6,6%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + deteriorarea asimptomatică la imagistica repetată	5 (1,5%, Î 95% 0,6% - 3,4%)	6 (3,6%, Î 95% 1,6% - 7,6%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + deteriorare asimptomatică + nicio modificare la imagistica repetată	21 (6,3%, Î 95% 4,0% - 9,2%)	19 (11,5%, Î 95% 7,3% - 17,4%)
Normalizare la imagistica repetată	128 (38,2%, Î 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, Î 95% 19,8% - 33,0%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	4 (1,2%, Î 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, Î 95% 2,0% - 8,4%)
Embolie pulmonară letală sau neletală	1 (0,3%, Î 95% 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%, Î 95% 0,0% - 3,1%)

\*FAS= set complet de analiză, toți copiii randomizați

**Tabelul 12: Criterii finale de siguranță la sfârșitul perioadei principale de tratament**

	Rivaroxaban N=329*	Comparator N=162)
Criteriu compus: Hemoragie majoră + HNMRC (criteriul final principal de siguranță)	10 (3,0%, Î 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, Î 95% 0,5% - 5,3%)
Hemoragie majoră	0 (0,0%, Î 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, Î 95% 0,2% - 4,3%)
Orice tratament de urgență a sângerării	119 (36,2%)	45 (27,8%)

\* SAF= setul de analiză privind siguranța, toți copiii care au fost randomizați și cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de medicație de studiu

Profilul de eficacitate și siguranță al rivaroxabanului a fost în mare măsură similar între grupele de pacienți pediatrici cu TEV și grupele de pacienți adulți cu TVP/EP, cu toate acestea, proporția subiecților cu orice sângerare a fost mai mare în grupele de pacienți pediatrici cu TEV în comparație cu grupele de pacienți adulți cu TVP/EP.

#### Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc crescut

Într-un studiu sponsorizat de un investigator, multicentric deschis, randomizat, cu evaluare mascată a obiectivului final, rivaroxaban a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc crescut de evenimente tromboembolice (pozitiv pentru

toate cele 3 teste antifosfolipidice: lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I). Studiul a fost oprit prematur după includerea a 120 de pacienți, datorită unui număr mai mare de evenimente în rândul pacienților din brațul cu rivaroxaban. Urmărirea medie a fost de 569 de zile. 59 de pacienți au fost randomizați la rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) <50 ml/minut) și 61 la warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimentele tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați la rivaroxaban (4 atacuri ischemice și 3 infarcte miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați la warfarină. Sângerări majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

### Copii și adolescenți

Agencia 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

Informațiile următoare se bazează pe datele obținute la adulți.

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 rivaroxaban 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. rivaroxaban 15 mg și 20 mg se administrează în timpul mesei (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ lineară până la 15 mg o dată pe zi în condiții de repaus alimentar. La administrarea după consumul de alimente, comprimatele de rivaroxaban 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 granulat 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 unei sonde nazogastrice, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al rivaroxaban, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile și pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

### Copii și adolescenți

Copiilor li s-a administrat rivaroxaban comprimate sau suspensie orală în timpul hrănirii sau aportului alimentar sau imediat după și cu o porție obișnuită de lichid pentru a asigura administrarea fiabilă la copii. La fel ca la adulți, rivaroxabanul se absoarbe ușor după administrarea orală sub formă de comprimate sau granule pentru forma farmaceutică de suspensie orală la copii. Nu s-a observat nicio diferență din punctul de vedere al absorbției între comprimate și granule pentru forma farmaceutică de suspensie orală. Nu sunt disponibile date de FC în urma administrării intravenoase la copii, astfel încât nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută a rivaroxabanului la copii. S-a constatat o scădere a biodisponibilității relative

pentru doze în creștere (în mg/kg greutate corporală), sugerând limitări de absorbție pentru dozele mai crescute, chiar și atunci când se administrează împreună cu alimente.

Rivaroxaban 15 mg comprimate trebuie luat în timpul hrănirii sau cu alimente (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

La adulți, 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.

### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date privind legarea la proteinele plasmatică a rivaroxabanului, specifice copiilor. Nu sunt disponibile date de FC după administrarea intravenoasă a rivaroxabanului la copii.  $V_{se}$  estimat prin modelare FC populațională la copii (interval de vârstă 0 până la < 18 ani) după administrarea orală a rivaroxabanului depinde de greutatea corporală și poate fi descris cu o funcție alometrică, cu o medie de 113 l pentru un subiect cu o greutate corporală de 82,8 kg.

### Metabolizare și eliminare

La adulți, 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.

### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date specifice pentru metabolizare. Nu sunt disponibile date de FC după administrarea intravenoasă a rivaroxabanului la copii. CL estimat prin intermediul modelării FC populaționale la copii (interval de vârstă 0 până la < 18 ani) în urma administrării orale a rivaroxabanului depinde de greutatea corporală și poate fi descris cu o funcție alometrică, cu o medie de 8 l/oră pentru un subiect cu greutatea corporală de 82,8 kg. Valorile mediei geometrice pentru timpii de înjumătățire ( $t_{1/2}$ ) pentru dispoziție, estimați prin intermediul modelării FC populaționale scad odată cu scăderea în vârstă și au variat de la 4,2 ore la adolescenți la aproximativ 3 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, până la 1,9 ore și 1,6 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 0,5 și < 2 ani și respectiv mai puțin de 0,5 ani.

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Sex*

La adulți, nu au existat diferențe farmacocinetice și farmacodinamice relevante din punct de vedere clinic între pacienții de sex feminin și cei de sex masculin. O analiză exploratorie nu a indicat nicio diferență relevantă din punctul de vedere al expunerii la rivaroxaban între copiii de sex masculin și feminin.

#### *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 din cauza scăderii clearance-ului total (aparente) și renal. Nu este necesară ajustarea dozei.

#### *Greutate corporală diferită*

La adulți, 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. La



copii, dozele de rivaroxaban se stabilesc pe baza greutateii corporale. O analiză exploratorie nu a indicat niciun impact relevant al statusului subponderal sau de obezitate asupra expunerii la rivaroxaban la copii.

#### *Diferențe interetnice*

La adulți nu s-au observat diferențe interetnice relevante din punct de vedere clinic la populațiile cauziene, afro-americane, hispanice, japoneze sau chineze cu privire la farmacocinetica și farmacodinamia rivaroxaban.

O analiză exploratorie nu a indicat diferențe interetnice relevante ale expunerii la rivaroxaban în rândul copiilor japonezi, chinezi sau asiatici din afara Japoniei și Chinei în comparație cu populația generală de copii și adolescenți respectivă.

#### *Insuficiență hepatică*

Pacienții cirofici adulți 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.

Rivaroxaban 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).

Nu sunt disponibile date clinice privind copiii cu insuficiență hepatică.

#### *Insuficiență renală*

La adulți 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/minut), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) și severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut), 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/minut.

Din cauza 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/minut. Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu clearance al creatininei 15 – 29 ml/minut (vezi pct. 4.4).

Nu sunt disponibile date clinice pentru copiii cu vârsta de 1 an sau peste cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>).

#### 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) la 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) mcg/l.

La pacienții pediatrici cu TEV acut, cărora li se administrează rivaroxaban ajustat pe baza greutateii corporale, ducând la o expunere similară cu cea de la pacienții adulți cu TVP cărora li s-a administrat o doză zilnică de 20 mg o dată pe zi, mediile geometrice ale concentrațiilor (interval 90%) la intervale între momentele de recoltare reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în cadrul intervalului de administrare a dozelor sunt rezumate în Tabelul 13.

**Tabelul 13: Parametrii statistici rezumativi (media geometrică (interval de 90%)) ai concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban la starea de echilibru (micrograme/l) în funcție de schema de administrare și vârstă**

<b>Intervale de timp</b>								
<b>O dată pe zi</b>	<b>N</b>	<b>12 -&lt;18 ani</b>	<b>N</b>	<b>6 -&lt;12 ani</b>				
2,5-4 ore post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 ore post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
<b>De două ori pe zi</b>	<b>N</b>	<b>6 -&lt;12 ani</b>	<b>N</b>	<b>2 -&lt;6 ani</b>	<b>N</b>	<b>0,5 -&lt;2 ani</b>		
2,5-4 ore post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	NC		
10-16 ore post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (NC-NC)		
<b>De trei ori pe zi</b>	<b>N</b>	<b>2 -&lt;6 ani</b>	<b>N</b>	<b>Naștere -&lt;2 ani</b>	<b>N</b>	<b>0,5 -&lt;2 ani</b>	<b>N</b>	<b>Naștere -&lt;0,5 ani</b>
0,5-3 ore post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 ore post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

NC = nu s-a calculat

Valorile situate sub limita de cuantificare (LLOQ) au fost înlocuite cu 1/2 LLOQ pentru calculul parametrilor statistici (LLOQ = 0,5 micrograme/l).

#### Raport farmacocinetică/ farmacodinamie

Raportul farmacocinetică/ farmacodinamie (FC/FD) între concentrația plasmatice 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 mcg/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 în indicația de prevenire a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară 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.

Rivaroxabanul a fost testat la șobolani tineri pe o durată a tratamentului de până la 3 luni, începând cu ziua postnatală 4, arătând o creștere a hemoragiei peri-insulare fără legătură cu doza. Nu s-au observat dovezi de toxicitate specifică la nivel de organ țintă.

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Lactoză monohidrat  
Hipromeloză 2910  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu

#### Filmul

Macrogol 3350  
Hipromeloză 2910  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid roșu de fer (E 172).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

#### Comprimate zdrobite

Comprimatele de rivaroxaban zdrobite sunt stabile în apă și piure de mere timp de până la 4 ore.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii de carton conținând 10, 14, 28, 42 sau 98 de comprimate filmate în blistere din PP/folie de aluminiu.  
Cutii de carton conținând 10 x 1 sau 100 x 1 comprimate filmate în blistere din PP/folie de aluminiu, perforate pentru eliberarea unei unități dozate.  
Ambalaje multiple conținând 10 cutii cu 10 x1 (100 comprimate filmate în blistere din PP/folie de aluminiu, perforate pentru eliberarea unei unități dozate.  
Cutii conținând 14 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/folie de aluminiu  
Flacoane din PEÎD cu capac cu filet din PP conținând 100 comprimate filmate.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### Zdrobirea comprimatelor

Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și introduse în suspensie în 50 ml de apă și administrate printr-o sondă nazogastrică sau sondă de alimentare gastrică, după confirmarea plasării gastrice a sondei. După aceea, sonda trebuie irigată cu apă. Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării

substanței active, administrarea rivaroxabanului distal față de stomac trebuie evitată, deoarece poate duce la absorbție redusă și, prin urmare, la expunere redusă la substanța activă. După administrarea unui comprimat de rivaroxaban 15 mg sau 20 mg zdrobit, doza trebuie urmată imediat de hrănire enterală.

**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/1/08/472/048.

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

Data primei autorizări: 30 Septembrie 2008  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Mai 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## 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), imprimare transversal cu sigla BAYER pe una din fețe și cu „20” și un triunghi pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Adulți

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

#### Copii și adolescenți

Tratamentul tromboemboliei venoase (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea peste 50 kg după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

##### *Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la adulți*

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 la adulți*

Doza recomandată pentru tratamentul inițial al TVP acute sau al 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.

Trebuie avut în vedere tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (adică intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă). Trebuie avut în vedere tratamentul de durată mai lungă la pacienții cu TVP sau EP provocată fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocată sau TVP sau EP recurentă în antecedente.

Atunci când este indicată profilaxia prelungită a TVP sau a EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții la care riscul de TVP sau EP recurentă este considerat crescut, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care a apărut TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu Xarelto 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea Xarelto 20 mg o dată pe zi.

Durata tratamentului și alegerea dozei trebuie efectuate individualizat, după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului față de riscul de hemoragie (vezi pct. 4.4).

	Perioada	Schema de administrare	Doza zilnică totală
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP, EP	Zilele 1- 21	15 mg de două ori pe zi	30 mg
	Începând cu Ziua 22	20 mg o dată pe zi	20 mg
Prevenirea recurenței TVP, EP	După finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP	10 mg o dată pe zi sau 20 mg o dată pe zi	10 mg sau 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.

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, 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 TEV și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți*

Tratamentul cu Xarelto la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial (vezi pct. 5.1).

Doza pentru copii și adolescenți este calculată pe baza greutatei corporale.

- Greutatea de 50 kg sau peste:  
se recomandă o doză de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. Aceasta este doza zilnică maximă.
- Greutatea cuprinsă între 30 și 50 kg:  
se recomandă o doză de 15 mg de rivaroxaban o dată pe zi. Aceasta este doza zilnică maximă.
- Pentru pacienții cu greutatea mai mică de 30 kg consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Xarelto granule pentru suspensie orală.

Trebuie monitorizată greutatea copilului, iar doza trebuie analizată regulat. Acest lucru este necesar pentru a asigura menținerea dozei terapeutice. Ajustările dozei trebuie făcute numai pe baza modificărilor de greutate corporală.

Tratamentul trebuie să continue timp de cel puțin 3 luni la copii și adolescenți. Tratamentul poate fi prelungit până la 12 luni atunci când este necesar din punct de vedere clinic. Nu sunt disponibile date la copii pentru a susține reducerea dozei după 6 luni de tratament. Raportul beneficiu-risc al continuării terapiei după 3 luni trebuie evaluat pe baza riscului individual, ținând seama de riscul de tromboză recurentă în comparație cu riscul potențial de sângerare.

Dacă se omite o doză, doza omisă trebuie luată cât mai curând posibil după ce se observă, însă numai în aceeași zi. Dacă nu este posibil acest lucru, pacientul trebuie să omită doza și să continue cu doza următoare, conform prescrierii. Pacientul trebuie să nu ia două doze pentru a compensa doza omisă.

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

- Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice:  
tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Xarelto când valoarea Raportului Internațional Normalizat (INR) este  $\leq 3,0$ .
- Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței la adulți și tratamentul TEV și prevenirea recurenței la pacienții copii și adolescenți:  
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).

#### *Pacienți pediatrici:*

La copiii la care se efectuează trecerea de la Xarelto la AVK trebuie să continue administrarea Xarelto timp de 48 ore după prima doză de AVK. După 2 zile de administrare concomitentă trebuie determinat INR înainte de următoarea doză de Xarelto programată. Se recomandă ca administrarea concomitentă a Xarelto și AVK să continue până ce valoarea INR este  $\geq 2,0$ . După oprirea administrării Xarelto, testarea INR poate fi fiabilă după 24 ore de la ultima doză (vezi mai sus și pct. 4.5).

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

La pacienții adulți și pacienții pediatrici 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*

Xarelto trebuie oprit și 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

#### Adulți:

Datele clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut) 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/minut (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut) 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, dacă doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi și 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 evaluată în acest studiu clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).  
Dacă doza recomandată este Xarelto 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată.

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

### Copii și adolescenți:

- La copiii și adolescenții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară 50 - 80 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>): nu este necesară nicio ajustare a dozei, pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate la pacienți pediatrici (vezi pct. 5.2).
- La copiii și adolescenții cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>): administrarea Xarelto nu este recomandată, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.4).

### 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).

Nu sunt disponibile date clinice privind copiii cu insuficiență hepatică.

### Pacienți vârstnici

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

### Greutate corporală

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

Pentru pacienții pediatrici, doza este stabilită pe baza greutății corporale.

### Diferențe legate de sex

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

### 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.



### Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent

Există experiență limitată cu doza redusă de Xarelto 15 mg o dată pe zi (sau Xarelto 10 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată [clearance de creatinină 30 – 49 ml/minut]) în asociere cu un inhibitor P2Y12, pentru o perioadă de maxim 12 luni, la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent. (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Xarelto la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite în indicația de prevenire a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV.

### Mod de administrare

#### *Adulți*

Xarelto este destinat administrării orale.

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

#### Zdrobirea comprimatelor

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 de Xarelto 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimente.

Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin sonde nazogastrice (vezi pct. 5.2 și 6.6).

#### *Copii și adolescenți cu greutatea de peste 50 kg*

Xarelto este destinat administrării orale.

Pacientul trebuie sfătuit să înghită comprimatul cu lichid. Trebuie luat, de asemenea, cu alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie luate la interval de aproximativ 24 ore.

În cazul în care pacientul scuipă imediat doza sau are vărsături în decurs de 30 minute după primirea dozei, trebuie administrată o doză nouă. Cu toate acestea, dacă pacientul are vărsături la mai mult de 30 minute după doză, doza nu trebuie administrată din nou și trebuie luată următoarea doză conform programării.

Comprimatul nu trebuie divizat în încercarea de a furniza o fracțiune dintr-o doză de comprimat.

#### Zdrobirea comprimatelor

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, trebuie utilizat Xarelto granule pentru suspensie orală. Dacă suspensia orală nu este disponibilă imediat, atunci când se prescriu doze de rivaroxaban de 15 mg sau 20 mg, acestea pot fi furnizate prin zdrobirea comprimatului de 15 mg sau 20 mg și amestecarea sa cu apă sau piure de mere imediat înainte de utilizare și administrarea orală.

Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin sondă nazogastrică sau de alimentare gastrică (vezi pct. 5.2 și 6.6).

## **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 afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația 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).

Sarcina și alăptarea (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 (vezi pct. 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragiile ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul cu AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei / hematocritului ar putea fi de valoare pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, 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 tensiunii 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).

##### Copii și adolescenți

Există date limitate la copiii cu tromboză de venă cerebrală și sinusală, care au o infecție la nivelul SNC (vezi pct. 5.1). Riscul de sângerare trebuie evaluat cu atenție înainte și în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

##### Insuficiență renală

La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut), 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/minut. Nu se recomandă utilizarea medicamentului la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut (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 plasmatiche de rivaroxaban (vezi pct. 4.5). Xarelto nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup>), deoarece nu sunt disponibile date clinice.

##### Interacțiuni cu alte medicamente

Nu se recomandă utilizarea Xarelto la pacienții la care se administrează 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. Nu sunt disponibile date clinice pentru copiii cărora li se administrează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP 3A4 și ai gp-P (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 sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). 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.

#### Pacienți cu cancer

Pacienții cu afecțiuni maligne pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic ar trebui cântărit față de riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ dependent de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile cu localizare în tractul gastrointestinal sau genitourinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare, utilizarea rivaroxaban este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### Pacienți cu proteze valvulare

Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (TAVI). Siguranța și eficacitatea Xarelto nu au fost studiate la pacienți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evedențieze că Xarelto oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea Xarelto la acești pacienți.

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (DOACs) inclusiv rivaroxaban nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză, care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt triplu pozitivi (pentru lupus anticoagulant, anticorpi anti-anticardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I), tratamentul cu DOACs poate fi asociat cu incidente crescute de recurență a evenimentelor trombotice comparativ cu terapia cu un antagonist al vitaminei K.

#### Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent

Datele clinice sunt disponibile dintr-un studiu intervențional, ce a avut drept criteriu de evaluare primar să evalueze siguranța la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent. Datele de eficacitate la această populație de pacienți sunt limitate (vezi pct. 4.2 și 5.1). Nu există date disponibile pentru pacienții cu accident vascular cerebral (AVC)/atac ischemic tranzitor (AIT) în antecedente.

Pacienții cu EP instabili hemodinamic sau pacienții care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară  
Xarelto nu este recomandat drept 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 au fost stabilite în aceste situații clinice.

#### Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a 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 de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale á 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 exemplu 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 tromboprolifaxie. Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea de rixaroxaban 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 a 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 și trebuie pus în balanță cu urgența unei proceduri de diagnostic.

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 adulți 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.

Nu sunt disponibile date privind momentul plasării sau eliminării unui cateter neuraxial la copiii care se află sub tratament cu Xarelto. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea rivaroxabanului și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu durată scurtă de acțiune.

#### 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).

#### Reacții dermatologice

În timpul supravegherii după punerea pe piață, au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și sindromul DRESS, în asociere cu utilizarea de rivaroxaban (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă cel mai mare risc la aceste reacții adverse la începutul tratamentului: debutul reacțiilor are loc în majoritatea cazurilor în timpul primelor săptămâni de tratament. Administrarea de rivaroxaban trebuie oprită la prima apariție a unei erupții cutanate severe (de exemplu, erupție care se extinde, intensă și/sau formare de vezicule), sau în caz de orice alte semne de hipersensibilitate asociate cu leziuni ale mucoaselor.

#### Informații cu privire la excipienți

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate dozată, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu se cunoaște nivelul interacțiunilor la copii și adolescenți. Pentru copii și adolescenți trebuie luate în considerare datele privind interacțiunile menționate mai jos au fost obținute de la adulți și atenționările de la pct. 4.4.

##### 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 la care se administrează 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. Interacțiunea cu claritromicină este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut. (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. Interacțiunea cu eritromicină este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut.

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  $C_{max}$ . Interacțiunea cu fluconazol este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu dronedarona, din cauza 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 anti-factor 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.

Din cauza 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).

### ISRS/IRSN

La fel ca în cazul altor anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de hemoragie în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN, din cauza efectului raportat asupra trombocitelor. În cazul utilizării concomitente în cadrul programului clinic cu rivaroxaban, au fost observate incidențe mai crescute numeric de hemoragii majore sau non-majore relevante clinic, în toate grupurile de tratament.

### 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 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 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 prin modul de acțiune al 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). Din cauza 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 amețeală (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 treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1).

Cumulativ, au fost expuși la rivaroxaban 69608 pacienți adulți în nouăsprezece studii de fază III și 488 pacienți copii și adolescenți în două studii de fază II și două studii de fază III.

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

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică totală	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul TVP , EP și prevenirea recurenței	6790	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg După cel puțin 6 luni: 10 mg sau 20 mg	21 luni
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	329	Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi	12 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 sindrom coronarian acut (SCA)	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent fie cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	18.244	5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie	47 luni
	3256**	5 mg administrate concomitent cu AAS	42 luni

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

\*\* Din studiul VOYAGER PAD

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (Tabelul 2) (vezi de asemenea pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos). Hemoragiile raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5%) și hemoragia de tract gastrointestinal (3,8%).



**Tabelul 2: Incidența evenimentelor hemoragice\* și anemiei la pacienții expuși la rivaroxaban în cadrul studiilor de fază III pediatrice și la adulți finalizate**

Indicație	Orice hemoragie	Anemie
Prevenirea TEV la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6,8% dintre pacienți	5,9% dintre pacienți
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	12,6% dintre pacienți	2,1% dintre pacienți
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	23% dintre pacienți	1,6% dintre pacienți
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	39,5% dintre pacienți	4,6% dintre pacienți
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	28 la 100 pacient-ani	2,5 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	22 la 100 pacient-ani	1,4 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	6,7 la 100 pacient-ani	0,15 la 100 pacient-ani**
	8,38 per 100 pacient-ani <sup>#</sup>	0,74 per 100 pacient-ani*** <sup>#</sup>

\* Pentru toate studiile efectuate cu rivaroxaban se colectează, raportează și evaluează toate evenimentele hemoragice.

\*\* În studiul COMPASS există o incidență redusă a anemiei, deoarece s-a aplicat o abordare selectivă pentru colectarea evenimentelor adverse.

\*\*\* S-a aplicat o abordare selectivă a colectării evenimentelor adverse

# Din studiul VOYAGER PAD

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse raportate la utilizarea Xarelto la pacienți adulți și pediatrice sunt prezentate în Tabelul 3 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 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții adulți din studiile clinice de fază III sau în timpul utilizării după punerea pe piață\* și în două studii clinice de fază II și două studii clinice de fază III la pacienți pediatrici**

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>				
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup> trombocitopenie			
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				
	Reacție alergică, dermatită alergică, angioedem și edem alergic		Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic	
<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 gastrointestinale</b>				
Gingivoragie, Hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (inclusiv rectoragie), dureri gastrointestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup>	Xerostomie			

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				
Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Insuficiență hepatică, creștere a valorilor bilirubinemiei, creștere a valorilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline <sup>A</sup> , creștere a valorilor plasmaticice ale GGT <sup>A</sup>	Icter, creștere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		
<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		Sindrom Stevens-Johnson/Necroliză Epidermică Toxică, Sindrom DRESS	
<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 plasmaticice, creșterea ureei serice)				Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>				
Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scăderea tonusului și a energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat <sup>A</sup>		
<b>Investigații diagnostice</b>				
	Creșterea LDH-ului <sup>A</sup> , creșterea valorilor lipazei <sup>A</sup> , creșterea valorilor amilazei <sup>A</sup>			
<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 TEV la pacienții adulți cărora li se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului

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

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

\* S-a aplicat o abordare selectivă prespecificată pentru colectarea evenimentelor adverse în studiile de fază III selectate. Incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu a fost identificată nicio reacție adversă nouă la medicament după analiza acestor studii.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Din cauza 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, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul cu AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei / hematocritului ar putea fi importantă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, 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 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 sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei cum sunt 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.

## Copii și adolescenți

### *Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV*

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți se bazează pe datele privind siguranța din două studii de fază II și un studiu de fază III, în regim deschis, controlate cu comparator activ, la pacienți pediatrici cu vârsta de la naștere până la mai puțin de 18 ani. Constatările privind siguranța au fost în general similare între rivaroxaban și comparator la diferite grupe de vârstă pediatrice. În general, profilul de siguranță la 412 copii și adolescenți tratați cu rivaroxaban a fost similar cu cel observat la populația adultă și consecvent la grupele de vârstă, însă evaluarea este limitată de numărul mic de pacienți.

La pacienții pediatrici s-au raportat mai frecvent cefalee (foarte frecventă, 16,7%), febră (foarte frecventă, 11,7%), epistaxis (foarte frecvent, 11,2%), vărsături (foarte frecvente, 10,7%), tahicardie (frecventă, 1,5%), creștere a valorilor bilirubinei (frecventă, 1,5%) și creștere a valorilor bilirubinei conjugate (mai puțin frecventă, 0,7%) în comparație cu adulții. În concordanță cu populația adultă, s-a observat menoragie la 6,6% (frecvent) la adolescente după menarhă. Trombocitopenia, observată în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață la populația adultă, a fost frecventă (4,6%) în studiile clinice pediatrice. Reacțiile adverse la medicament la pacienții pediatrici au avut în principal severitate ușoară până la moderată.

### 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, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

La adulți s-au raportat cazuri rare de supradozaj până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi pct. Abordarea terapeutică a sângerării). Datele disponibile provenite de la copii sunt limitate. În cazul utilizării de doze supratereapeutice de rivaroxaban de 50 mg sau mai mult la adulți se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatic medii din cauza absorbției limitate, însă nu sunt disponibile date pentru doze supratereapeutice la copii.

Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa), care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban la adulți, însă nu s-a stabilit la copii (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa).

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

### Abordarea terapeutică a 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 este de aproximativ 5 - 13 ore la adulți. Timpul de înjumătățire la copii estimat utilizând modelarea de farmacocinetică populațională (popPK) este mai scurt (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 fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui 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 adulți și copii 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 hemoragii majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în 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 adulții cărora li se administrează rivaroxaban. Experiența provenită din utilizarea acestor medicamente la copiii cărora li se administrează rivaroxaban este inexistentă.

Nu există nici justificare științifică de beneficii și nici experiență cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza 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: Agenți antitrombotici, 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 efecte 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 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 al 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 concentrații minime (8 - 16 ore după administrarea comprimatului), cele 5/95 percentile au variat între 14 - 24 s pentru doza de 15 mg de două ori pe zi și pentru doza de 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 percentile 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 (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).

#### Copii și adolescenți

TP (reactiv neoplastin), aPTT și testul anti-Xa (cu test cantitativ calibrat) indică o corelație strânsă cu concentrațiile plasmatică la copii. Corelația dintre anti-Xa și concentrațiile plasmatică este liniară, cu o pantă

aproape de 1. Pot apărea discrepanțe individuale, cu valori anti-Xa mai crescute sau mai scăzute, în comparație cu concentrațiile plasmatiche corespunzătoare. Nu există necesitatea monitorizării de rutină a parametrilor de coagulare în timpul tratamentului clinic cu rivaroxaban. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin teste anti-factor Xa cantitative calibrate, exprimate în  $\mu\text{g/l}$  (vezi tabelul 13 de la pct. 5.2 pentru intervalele de concentrații plasmatiche observate pentru rivaroxaban la copii). Trebuie luată în considerare limita inferioară a cuantificărilor atunci când se utilizează testul anti-Xa pentru a cuantifica concentrațiile plasmatiche de rivaroxaban la copii. Nu s-a stabilit niciun prag pentru eficacitate sau evenimentele privind siguranța.

#### Eficacitate și siguranță clinică

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

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

În studiul pivot dublu-orb ROCKET AF, 14.264 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut), 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.

Rivaroxaban a fost non-inferior comparativ cu warfarina pentru criteriul de evaluare final principal de eficacitate 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) (RR 0,79; 95% ÎÎ, 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 pacienți tratați cu rivaroxaban (2,12% pe an) și la 306 pacienți tratați cu warfarină (2,42% pe an) (RR 0,88; 95% ÎÎ, 0,74 - 1,03;  $P < 0,001$  pentru non-inferioritate;  $P = 0,117$  pentru superioritate). Rezultatele pentru criteriile de evaluare finale secundare, testate în ordine ierarhică în cadrul analizei ITT sunt afișate în Tabelul 4.

La pacienții din grupul tratat cu 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 rivaroxaban nu diferă în funcție de TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0) în cele patru intervale egale ( $P = 0,74$  pentru interacțiune). În pătrea cea mai mare față de centru, Riscul Relativ (RR) cu rivaroxaban, comparativ cu warfarina a fost 0,74 (95% ÎÎ, 0,49 - 1,12).

Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore și non-majore semnificative clinic) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament (vezi Tabelul 5).

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

• Populația de studiu	• Analize ITT de eficacitate la pacienții cu fibrilație atrială non valvulară		
<b>Dozele de tratament</b>	<b>Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată)  Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)</b>	<b>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)</b>	<b>RR (ÎÎ 95%) valoarea-p, test de superioritate</b>
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 5: Rezultatele de siguranță din studiul de fază III ROCKET AF**

Populația de studiu	Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară <sup>a)</sup>		
	Rivaroxaban 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)	RR (ÎÎ 95%) valoarea-p
Dozele de tratament	Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	
Evenimente hemoragice majore și non-majore relevante 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
Hemoragie 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
Scăderea hemoglobinei*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfuzia a 2 sau mai multe unități de masă eritocitară sau sânge integral*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Evenimente hemoragice non-majore relevante 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 centrală a rezultatelor, ce au inclus evenimentele tromboembolice și hemoragiile majore. Au fost înrolați 6.704 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice non-SNC (sistem nervos central) în practica medicală curentă. Scorul mediu CHADS<sub>2</sub> a fost de 1,9 și HAS-BLED a fost de 2,0 în XANTUS, comparativ cu scorurile medii CHADS<sub>2</sub> și HAS-BLED de 3,5 și respectiv 2,8 în ROCKET AF.

Hemoragia majoră s-a produs la 2,1 per 100 pacient-ani. A fost raportată hemoragie fatală la 0,2 per 100 pacient-ani și hemoragie intracraniană la 0,4 per 100 pacient-ani. Accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică non-SNC au fost înregistrate la 0,8 per 100 pacient-ani.

Aceste observații din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Într-un studiu non-intervențional, postautorizare, la peste 162000 de pacienți din 4 țări, rivaroxaban a fost prescris pentru prevenția accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. Rata de evenimente pentru accidentul ischemic la 100 pacient-ani a fost de 0,70 (ÎI 95% 0,44 – 1,13). Hemoragiile care au dus la spitalizare s-au produs cu rate de evenimente la 100 pacient-ani de 0,43 (ÎI 95% 0,31 – 0,59) pentru hemoragiile intracraniene, de 1,04 (ÎI 95% 0,65 – 1,66) pentru hemoragiile gastrointestinale, de 0,41 (ÎI 95% 0,31 – 0,53) pentru hemoragiile urogenitale și de 0,40 (ÎI 95% 0,25 – 0,65) pentru alte tipuri de hemoragii.

#### *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 (echocardiografie transesofagiană) (cu 1-5 zile de tratament anterior) sau strategia de cardioversie convențională (cu cel puțin 3 săptămâni de tratament anterior). Criteriul de evaluare principal de eficacitate (AVC de toate cauzele, atac ischemic tranzitoriu, embolie sistemică non-SNC, infarct miocardic (IM) și deces 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, ÎI 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 tratat cu rivaroxaban (n=988), respectiv din grupul tratat cu AVK (n=499) (RR 0,76; ÎI 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.

#### *Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent*

Un studiu randomizat, deschis, multicentric (PIONEER AF-PCI) a fost desfășurat la 2.124 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară, care au necesitat angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent pentru boala aterosclerotică primară, în scopul de a evalua siguranța a două regimuri de tratament cu rivaroxaban față de un regim de tratament cu antagonist de Vitamina K (AVK). Pacienții au fost în mod aleator distribuiți într-o manieră 1:1:1 pe o durată de tratament de 12 luni. Pacienții cu AVC/AIT în antecedente au fost excluși.

Grupul 1 de pacienți a fost tratat cu rivaroxaban 15 mg o dată pe zi (rivaroxaban 10 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance de creatinină 30 – 49 ml/minut) în asociere cu un inhibitor P2Y12. Grupul 2 de pacienți a fost tratat cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu DTAP (dublă terapie antiplachetară, de exemplu, clopidogrel 75 mg [sau un alt inhibitor P2Y12] plus acid acetilsalicilic [AAS] în doză redusă), pe o perioadă de 1, 6 sau 12 luni, urmate de rivaroxaban 15 mg (sau rivaroxaban 10 mg pentru pacienții cu clearance de creatinină 30 – 49 ml/minut) o dată pe zi, în asociere cu AAS în doză redusă.

Grupul 3 de pacienți a fost tratat cu antagonist de Vitamina K (AVK) în doză ajustată, în asociere cu DTAP pe o perioadă de 1, 6 sau 12 luni, urmate de AVK în doză ajustată plus AAS în doză redusă.

Criteriul de evaluare primar de siguranță, reprezentat de evenimentele de hemoragie semnificativă clinic, s-a produs la 109 (15,7%), 117 (16,6%) și la 167 (24,0%) de pacienți din grupul 1, grupul 2 și respectiv grupul 3 (RR 0,59; 95% ÎI 0,47-0,76; p<0,001, și 0,63; 95% ÎI 0,50-0,80; p<0,001, respectiv). Criteriul de evaluare secundar (compus din evenimentele cardiovasculare, reprezentate prin deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) s-a produs la 41 (5,9%), 36 (5,1%), și 36 (5,2%) de pacienți din grupul 1, grupul 2 și respectiv grupul 3. Ambele regimuri de tratament cu rivaroxaban au demonstrat o reducere semnificativă a evenimentelor de hemoragie semnificativă clinic comparativ cu regimul de tratament cu AVK la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, care au necesitat o procedură de angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent.

Criteriul de evaluare primar al Studiului PIONEER AF-PCI a fost să evalueze siguranța. Datele de eficacitate (inclusiv evenimentele tromboembolice) la această populație de pacienți sunt limitate.

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

Programul clinic al rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxaban pentru tratamentul inițial și de lungă durată al TVP acute și al EP acute și prevenirea recurenței TVP, EP. Au fost studiați peste 12.800 pacienți în patru studii clinice de fază III, randomizate, controlate (studiile EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN Extension și EINSTEIN CHOICE) 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 3.449 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 studiul EINSTEIN PE au fost studiați 4.832 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 studiul EINSTEIN PE, schema de tratament a medicamentului comparator a constat din 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 1.197 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. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Studiile EINSTEIN DVT, PE și Extension au utilizat aceleași criterii de evaluare principal și secundar de eficacitate predefinite. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin TVP recurentă sau EP letală sau non-letală. Obiectivul secundar de eficacitate a fost definit prin TVP recurentă, EP non-fatală și mortalitatea din orice cauză.

În studiul EINSTEIN CHOICE, 3.396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică, care au finalizat 6 - 12 luni de tratament anticoagulant, au fost studiați pentru prevenirea EP fatale sau recurenței TVP sau a EP simptomatice non-letale. Pacienții cu indicația de continuare a tratamentului cu doze terapeutice de anticoagulant au fost excluși din studiu. Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de data individuală de randomizare (media: 351 zile). Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi și Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu 100 mg de acid acetilsalicilic o dată pe zi.

Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin TVP recurentă sau EP letală sau non-letală.

În studiul EINSTEIN DVT (vezi Tabelul 6), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al obiectivului primar de eficacitate ( $p < 0,0001$  (testul de non-inferioritate); RR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (testul de superioritate)). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,67 (ÎI 95% = 0,47 - 0,95), valoarea-p nominală  $p = 0,027$  în favoarea rivaroxaban. Valorile INR 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 cele 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prespecificată. În grupul tratat cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurentă ( $P = 0,932$  pentru interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (ÎI 95%, 0,35 - 1,35).

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

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN DVT**

Populația de studiu	3.449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1.731	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1.718
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 EP nu poate fi exclusă	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă 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 RR premenționat de 2,0); RR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (superioritate)

În studiul EINSTEIN PE (vezi Tabelul 7) s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior față de enoxaparină/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare primar de eficacitate ( $p = 0,0026$  (testul de non-inferioritate); RR: 1,123 (0,749 - 1,684). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,849 ((Î 95%: 0,633 – 1,139), valoarea-p nominală  $p = 0,275$ ). Valorile INR 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 cele 3, 6 și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prestabilită. În grupul tratat cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurentă ( $P = 0,082$  pentru interacțiune). În treimea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (Î 95%: 0,277 - 1,484).

Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante 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 criteriul de evaluare 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 7: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN PE**

Populația de studiu	4.832 pacienți cu EP acută simptomatică	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2.419	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2.413
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 EP nu poate fi exclusă	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă 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 RR premenționat de 2,0); RR: 1,123 (0,749 - 1,684)

A fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE (vezi Tabelul 8).

**Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din analiza comună a studiilor de fază III EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE**

Populația de studiu	8.281 pacienți cu TVP sau EP acută simptomatică	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4.150	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4.131
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 EP nu poate fi exclusă	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă 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 rivaroxaban 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 RRv premenționat de 1,75); RR: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

În studiul EINSTEIN Extension (vezi Tabelul 9) rivaroxaban a fost superior față de placebo în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal și secundar de eficacitate. Pentru criteriul de evaluare 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. Criteriul de evaluare final secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic) a evidențiat rate mai crescute pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo.

**Tabelul 9: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN Extension**

Populația de studiu	1.197 pacienți au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente	
	Rivaroxaban <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 EP nu poate fi exclusă	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Evenimente hemoragice majore	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemoragie majoră și non-majoră relevantă clinic	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

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

În studiul EINSTEIN CHOICE (vezi Tabelul 10), atât rivaroxaban 20 mg, cât și 10 mg au fost superioare față de acidul acetilsalicilic 100 mg în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal de eficacitate. Criteriul de evaluare final principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a fost similar pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg și 10 mg o dată pe zi comparativ cu acid acetilsalicilic 100 mg.

**Tabelul 10: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN CHOICE**

Populația de studiu	3.396 pacienți cu tratament continuu pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi N=1.107	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi N=1.127	ASA 100 mg o dată pe zi N=1.131
Durata medie a tratamentului [interval între cvartile]	349 [189-362] zile	353 [190-362] zile	350 [186-362] zile
TEV recurentă simptomatică	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recurentă simptomatică	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recurentă simptomatică	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recurentă simptomatică, IM, accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Evenimente hemoragice majore	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV recurentă simptomatică sau hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\* p<0,001 (superioritate) rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superioritate) rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominal)

În plus față de programul de fază III EINSTEIN, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, observațional, de cohortă (XALIA) cu adjudecarea centrală a rezultatelor, ce au inclus evenimentele TEV recurente, hemoragia majoră și decesul. Au fost înrolați 5.142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban, comparativ cu terapia anticoagulantă standard, în practica medicală curentă. Ratele de hemoragie majoră, TEV recurent și de mortalitate de orice cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Au existat diferențe în caracteristicile de bază ale pacienților, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficiența renală. O analiză pre-specificată stratificată prin scor de predilecție a fost utilizată pentru a ajusta diferențele de bază măsurate, dar cu toate acestea, diferențele reziduale ar putea influența rezultatele. RR ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurent și mortalitatea de orice cauză au fost de 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).

Într-un studiu non-intervențional, postautorizare, la peste 40000 de pacienți fără antecedente de cancer din 4 țări, rivaroxaban a fost prescris pentru tratamentul sau prevenția TVP și EP. Ratele de evenimente la 100 pacient-ani pentru TEV simptomatic/aparent clinic/evenimente tromboembolice care au dus la spitalizare, au variat de la 0,64 (ÎI 95% 0,40 – 0,97) în Regatul Unit la 2,30 (ÎI 95% 2,11 – 2,51) în Germania. Hemoragiile care au dus la spitalizare s-au produs cu rate de evenimente la 100 pacient-ani de 0,31 (ÎI 95% 0,23 – 0,42) pentru hemoragiile intracraniene, de 0,89 (ÎI 95% 0,67 – 1,17) pentru hemoragiile gastrointestinale, de 0,44 (ÎI 95% 0,26 – 0,74) pentru hemoragiile urogenitale și de 0,41 (ÎI 95% 0,31 – 0,54) pentru alte tipuri de hemoragii.

### Copii și adolescenți

#### Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la pacienții pediatrici

Au fost studiați în total 727 copii cu TEV acută confirmată, dintre care la 528 s-a administrat rivaroxaban, în cadrul a 6 studii pediatrice multicentrice în regim deschis. Administrarea de doze ajustate pe baza greutății corporale la pacienți cu vârsta de la naștere până la mai puțin de 18 ani a determinat o expunere la rivaroxaban similară cu cea observată la pacienții adulți cu TVP tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, după cum s-a confirmat în studiul de fază III (vezi pct. 5.2).

Studiul de fază III EINSTEIN Junior a fost un studiu clinic randomizat, controlat cu comparator activ, în regim deschis, multicentric, efectuat la 500 pacienți pediatrici (cu vârsta de la naștere până la < 18 ani) cu TEV acută confirmată. Au fost 276 copii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, 101 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani, 69 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani și 54 copii cu vârsta < 2 ani.

TEV de referință a fost clasificată fie ca TEV asociată cateterului venos central (TEV-CVC; 90/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 37/165 pacienți în grupul comparator), tromboză de venă cerebrală și sinusală (TVCS; 74/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 43/165 pacienți în grupul comparator) și toate celelalte, incluzând TVP și EP (non-TEV-CVC; 171/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 85/165 pacienți în grupul comparator). Cea mai frecventă formă de prezentare a trombozei de referință la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani a fost non-TEV-CVC la 211 copii (76,4%); la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani și cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani a fost TVCS la 48 copii (47,5%) și respectiv 35 copii (50,7%); iar la copiii cu vârsta < 2 ani a fost TEV-CVC la 37 copii (68,5%). Nu au existat copii cu vârsta mai mică de 6 luni cu TVCS în grupul rivaroxaban. 22 dintre pacienții cu TVCS au avut o infecție la nivelul SNC (13 pacienți în grupul rivaroxaban și 9 pacienți în grupul comparator).

TEV a fost provocată de factori de risc persistenti, tranzitorii sau atât persistenti, cât și tranzitorii la 438 copii (87,6%).

Pacienților li s-a administrat tratament inițial cu doze terapeutice de HNF, HGMM sau fondaparină timp de cel puțin 5 zile și au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra doze ajustate pe baza greutății corporale de rivaroxaban sau din clasa medicamentelor comparator (heparine, AVK) pentru o perioadă de tratament de studiu principală de 3 luni (1 lună pentru copiii < 2 ani cu TEV-CVC). La sfârșitul perioadei de tratament de studiu principale, a fost repetat testul de imagistică în scop diagnostic care a fost efectuat la momentul inițial, dacă era fezabil din punct de vedere clinic. Tratamentul de studiu putea fi oprit la acest moment sau putea fi continuat la latitudinea Investigatorului, timp de până la 12 luni (pentru copiii < 2 ani cu TEV-CVC, timp de până la 3 luni) în total.

Criteriul final principal de eficacitate a fost reprezentat de TEV recurentă simptomatică. Criteriul final principal de siguranță a fost reprezentat de criteriul compus din hemoragie majoră și hemoragie non-majoră relevantă clinic (HNMRC). Toate criteriile finale de eficacitate și siguranță au fost supuse procedurii de judecare a unei comisii independente în regim orb față de alocarea la tratament. Criteriile finale de eficacitate și siguranță sunt prezentate în Tabelele 11 și 12 de mai jos.

TEV recurente au apărut la grupul cu rivaroxaban la 4 din 335 pacienți și în grupul comparator la 5 din 165 pacienți. Criteriul compus din hemoragie majoră și HNMRC a fost raportat la 10 din 329 pacienți (3%) tratați cu rivaroxaban și la 3 din 162 pacienți (1,9%) tratați cu medicamentul comparator. S-a raportat un beneficiu clinic net (TEV simptomatică recurentă plus evenimente de hemoragie majoră) în grupul cu rivaroxaban la 4 din 335 pacienți și în grupul cu medicament comparator la 7 din 165 pacienți. A avut loc normalizarea poverii trombotice la imagistica repetată la 128 din 335 pacienți cu tratament cu rivaroxaban și la



43 din 165 pacienți din grupul comparator. Aceste constatări au fost în general similare la grupele de vârstă. Au existat 119 (36,2%) copii cu orice tratament de urgență a sângerării în grupul cu rivaroxaban și 45 (27,8%) copii în grupul comparator.

**Tabelul 11: Criteriile finale de eficacitate la sfârșitul perioadei principale de tratament**

Eveniment	Rivaroxaban N=335*	Comparator N=165*
TEV recurentă (criteriu final principal de eficacitate)	4 (1,2%, Î 95% 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, Î 95% 1,2% - 6,6%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + deteriorarea asimptomatică la imagistica repetată	5 (1,5%, Î 95% 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, Î 95% 1,6% – 7,6%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + deteriorare asimptomatică + nicio modificare la imagistica repetată	21 (6,3%, Î 95% 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, Î 95% 7,3% – 17,4%)
Normalizare la imagistica repetată	128 (38,2%, Î 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, Î 95% 19,8% - 33,0%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	4 (1,2%, Î 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, Î 95% 2,0% - 8,4%)
Embolie pulmonară letală sau neletală	1 (0,3%, Î 95% 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, Î 95% 0,0% – 3,1%)

\*FAS= set complet de analiză, toți copiii randomizați

**Tabelul 12: Criteriile finale de siguranță la sfârșitul perioadei principale de tratament**

	Rivaroxaban N=329*	Comparator N=162)
Criteriu compus: Hemoragie majoră + HNMRC (rezultat primar de siguranță)	10 (3,0%, Î 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, Î 95% 0,5% - 5,3%)
Hemoragie majoră	0 (0,0%, Î 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, Î 95% 0,2% - 4,3%)
Orice tratament de urgență a sângerării	119 (36,2%)	45 (27,8%)

\*SAF= setul de analiză privind siguranța, toți copiii care au fost randomizați și cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de medicație de studiu

Profilul de eficacitate și siguranță al rivaroxabanului a fost în mare măsură similar între grupele de pacienți pediatrici cu TEV și grupele de pacienți adulți cu TVP/EP, cu toate acestea, proporția subiecților cu orice sângerare a fost mai mare în grupele de pacienți pediatrici cu TEV comparativ cu grupele de pacienți adulți cu TVP/PE.

#### Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc crescut

Într-un studiu sponsorizat de un investigator, multicentric deschis, randomizat, cu evaluare mascată a obiectivului final, rivaroxaban a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc crescut de evenimente tromboembolice (pozitiv pentru toate cele 3 teste antifosfolipidice: lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I). Studiul a fost oprit prematur după includerea a 120 de pacienți, datorită unui număr mai mare de evenimente în rândul pacienților din brațul cu rivaroxaban. Urmărirea medie a fost de 569 de zile. 59 de pacienți au fost randomizați la rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) <50 ml/minut) și 61 la warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimentele tromboembolice au apărut la 12%

dintre pacienții randomizați la rivaroxaban (4 atacuri ischemice și 3 infarcte miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați la warfarină. Sângerări majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

### Copii și adolescenți

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

Informațiile următoare se bazează pe datele obținute la adulți.

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 rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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 rivaroxaban 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 unei sonde nazogastrice, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al rivaroxaban, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile și pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

### *Copii și adolescenți*

Copiiilor li s-a administrat rivaroxaban comprimate sau suspensie orală în timpul hrănirii sau aportului alimentar sau imediat după și cu o porție obișnuită de lichid pentru a asigura administrarea fiabilă la copii. La fel ca la adulți, rivaroxabanul se absoarbe ușor după administrarea orală sub formă de comprimate sau granule pentru forma farmaceutică de suspensie orală la copii. Nu s-a observat nicio diferență din punctul de vedere al absorbției între comprimate și granule pentru forma farmaceutică de suspensie orală. Nu sunt disponibile date de FC în urma administrării intravenoase la copii, astfel încât nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută a rivaroxabanului la copii. S-a constatat o scădere a biodisponibilității relative pentru doze în creștere (în mg/kg de greutate corporală), sugerând limitări de absorbție pentru dozele mai crescute, chiar și atunci când se administrează împreună cu alimente.

Rivaroxaban 20 mg comprimate trebuie luat în timpul hrănirii sau cu alimente (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică la adulți 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.

### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date privind legarea la proteinele plasmatică a rivaroxabanului, specifice copiilor. Nu sunt disponibile date de FC după administrarea intravenoasă a rivaroxabanului la copii.  $V_{se}$  estimat prin modelare FC populațională la copii (interval de vârstă 0 până la < 18 ani) după administrarea orală a rivaroxabanului depinde de greutatea corporală și poate fi descris cu o funcție alometrică, cu o medie de 113 l pentru un subiect cu o greutate corporală de 82,8 kg.

### Metabolizare și eliminare

La adulți, 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 drept 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.

### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date specifice pentru metabolizare. Nu sunt disponibile date de FC după administrarea intravenoasă a rivaroxabanului la copii. CL estimat prin intermediul modelării FC populaționale la copii (interval de vârstă 0 până la < 18 ani) în urma administrării orale a rivaroxabanului depinde de greutatea corporală și poate fi descris cu o funcție alometrică, cu o medie de 8 l/oră pentru un subiect cu greutatea corporală de 82,8 kg. Valorile mediei geometrice pentru timpii de înjumătățire ( $t_{1/2}$ ) pentru dispoziție, estimați prin intermediul modelării FC populaționale scad odată cu scăderea în vârstă și au variat de la 4,2 ore la adolescenți la aproximativ 3 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, până la 1,9 ore și 1,6 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 0,5 și < 2 ani și respectiv mai puțin de 0,5 ani.

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Sex*

La adulți nu au existat diferențe farmacocinetice și farmacodinamice relevante din punct de vedere clinic între pacienții de sex feminin și cei de sex masculin. O analiză exploratorie nu a indicat nicio diferență relevantă din punctul de vedere al expunerii la rivaroxaban între copiii de sex masculin și feminin.

#### *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 din cauza scăderii clearance-ului total (aparente) și renal. Nu este necesară ajustarea dozei.

#### *Greutate corporală diferită*

La adulți, 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. La copii, dozele de rivaroxaban se stabilesc pe baza greutății corporale. O analiză exploratorie nu a indicat niciun impact relevant al statusului subponderal sau de obezitate asupra expunerii la rivaroxaban la copii.

### *Diferențe interetnice*

La adulți nu s-au observat diferențe interetnice relevante din punct de vedere clinic la populațiile cauziene, afro-americane, hispanice, japoneze sau chineze cu privire la farmacocinetica și farmacodinamia rivaroxaban.

O analiză exploratorie nu a indicat diferențe interetnice relevante ale expunerii la rivaroxaban în rândul copiilor japonezi, chinezi sau asiatici din afara Japoniei și Chinei în comparație cu populația generală de copii și adolescenți respectivă.

### *Insuficiență hepatică*

Pacienții cirofici adulți 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.

Rivaroxaban 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).

Nu sunt disponibile date clinice privind copiii cu insuficiență hepatică.

### *Insuficiență renală*

La adulți 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/minut), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) și severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut), 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/minut.

Din cauza 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/minut. Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu clearance al creatininei 15 – 29 ml/minut (vezi pct. 4.4).

Nu sunt disponibile date clinice pentru copiii cu vârsta de 1 an sau peste cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>).

### 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) la 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) mcg/l.

La pacienții pediatrici cu TEV acut, cărora li se administrează rivaroxaban ajustat pe baza greutateii corporale, ducând la o expunere similară cu cea de la pacienții adulți cu TVP cărora li s-a administrat o doză zilnică de 20 mg o dată pe zi, mediile geometrice ale concentrațiilor (interval 90%) la intervale între momentele de recoltare reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în cadrul intervalului de administrare a dozelor sunt rezumate în Tabelul 13.

**Tabelul 13: Parametrii statistici rezumativi (media geometrică (interval de 90%)) ai concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban la starea de echilibru (micrograme/l) în funcție de schema de administrare și vârstă**

<b>Intervale de timp</b>								
<b>O dată pe zi</b>	<b>N</b>	<b>12 -&lt;18 ani</b>	<b>N</b>	<b>6 -&lt;12 ani</b>				
2,5-4 ore post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 ore post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
<b>De două ori pe zi</b>	<b>N</b>	<b>6 -&lt;12 ani</b>	<b>N</b>	<b>2 -&lt;6 ani</b>	<b>N</b>	<b>0,5 -&lt;2 ani</b>		
2,5-4 ore post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	NC		
10-16 ore post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (NC-NC)		
<b>De trei ori pe zi</b>	<b>N</b>	<b>2 -&lt;6 ani</b>	<b>N</b>	<b>Naștere -&lt;2 ani</b>	<b>N</b>	<b>0,5 -&lt;2 ani</b>	<b>N</b>	<b>Naștere -&lt;0,5 ani</b>
0,5-3 ore post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 ore post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

NC = nu s-a calculat

Valorile situate sub limita de cuantificare (LLOQ) au fost înlocuite cu 1/2 LLOQ pentru calculul parametrilor statistici (LLOQ = 0,5 micrograme/l).

#### Raport farmacocinetică/ farmacodinamie

Raportul farmacocinetică/ farmacodinamie (FC/FD) între concentrația plasmatice 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 mcg/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 în indicația de prevenire a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară la copiii 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.

Rivaroxabanul a fost testat la șobolani tineri pe o durată a tratamentului de până la 3 luni, începând cu ziua postnatală 4. Nu s-au observat dovezi de toxicitate specifică la nivel de organ țintă.

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Lactoză monohidrat  
Hipromeloză (2910)  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu

#### Filmul

Macrogol (3350)  
Hipromeloză (2910)  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid roșu de fer (E 172).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

#### Comprimate zdrobite

Comprimatele de rivaroxaban zdrobite sunt stabile în apă și piure de mere timp de până la 4 ore.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii de carton conținând 10, 14, 28 sau 98 comprimate filmate în blistere din PP/folie de aluminiu.  
Cutii de carton conținând 10 x 1 sau 100 x 1 comprimate filmate în blistere din PP/folie de aluminiu, perforate pentru eliberarea unei unități dozate.  
Ambalaje multiple conținând 10 cutii cu 10 x1 (100 comprimate filmate) în blistere din PP/folie de aluminiu, perforate pentru eliberarea unei unități dozate  
Cutii de carton conținând 14 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/folie de aluminiu.  
Flacoane din PEÎD cu capac cu filet din PP conținând 100 comprimate filmate.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### Zdrobirea comprimatelor

Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și introduse în suspensie în 50 ml de apă și administrate printr-o sondă nazogastrică sau sondă de alimentare gastrică, după confirmarea plasării gastrice a sondei. După aceea, sonda trebuie irigată cu apă. Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării substanței active, administrarea rivaroxabanului distal față de stomac trebuie evitată, deoarece poate duce la

absorbție redusă și, prin urmare, expunere redusă la substanța activă. După administrarea unui comprimat de rivaroxaban 15 mg sau 20 mg zdrobit, doza trebuie urmată imediat de hrănire enterală.

#### **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/1/08/472/049.

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

Data primei autorizări: 30 Septembrie 2008  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Mai 2018

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

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Pachet de Inițiere a Terapiei

## 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 al 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 al 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.

Trebuie avut în vedere tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (adică intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă). Trebuie avut în vedere tratamentul de durată mai lungă la pacienții cu TVP sau EP provocată fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocată sau TVP sau EP recurentă în antecedente.

Atunci când este indicată profilaxia prelungită a TVP sau a EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții la care riscul de TVP sau de EP recurentă este considerat crescut, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care a apărut TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu Xarelto 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea Xarelto 20 mg o dată pe zi.



Durata tratamentului și alegerea dozei trebuie efectuate individualizat, după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului față de riscul de hemoragie (vezi pct. 4.4).

	Perioada	Schema de administrare	Doza zilnică totală
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP, EP	Zilele 1-21	15 mg de două ori pe zi	30 mg
	Începând cu Ziua 22	20 mg o dată pe zi	20 mg
Prevenirea recurenței TVP, EP	După finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP	10 mg o dată pe zi sau 20 mg o dată pe zi	10 mg sau 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 mărimi de ambalaj, care conțin comprimate filmate de doar 15 mg (vezi instrucțiunile de dozare de la secțiunea „Grupe speciale de pacienți”, de mai jos).

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, 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 Raportului Internațional Normalizat (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/minut) 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/minut (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut) 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, dacă doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi și 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 evaluată în acest studiu clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).  
Dacă doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut) (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

Pachetul de inițiere a terapiei cu Xarelto nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani deoarece este conceput în mod specific pentru tratamentul pacienților adulți și nu este adecvat pentru utilizare la pacienții pediatrici.

##### Mod de administrare

Xarelto este destinat administrării orale.

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

##### *Zdrobirea comprimatelor*

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 de Xarelto 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimente.

Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin sonde nazogastrice (vezi pct. 5.2 și 6.6).

### 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 afecțiune 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 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).

Sarcina și alăptarea (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 (vezi pct. 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragii ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) 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 detectarea hemoragiilor oculute și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, 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 tensiunii 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/minut), 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/minut. Nu se recomandă utilizarea medicamentului la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut (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 la care se administrează 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 sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). 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.

### Pacienți cu cancer

Pacienții cu afecțiuni maligne pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic ar trebui cântărit față de riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ dependent de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile cu localizare în tractul gastrointestinal sau genitourinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare, utilizarea rivaroxaban este contraindicată (vezi pct. 4.3).

### Pacienți cu proteze valvulare

Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (TAVI). Siguranța și eficacitatea Xarelto nu au fost studiate la pacienți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evedențieze că Xarelto oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea Xarelto la acești pacienți.

### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (DOACs) inclusiv rivaroxaban nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză, care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt triplu pozitivi (pentru lupus anticoagulant, anticorpi anti-anticardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I), tratamentul cu DOACs poate fi asociat cu incidențe crescute de recurență a evenimentelor trombotice comparativ cu terapia cu un antagonist al vitaminei K.

Pacienții cu EP instabili hemodinamic sau pacienții care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară  
Xarelto nu este recomandat drept alternativă la heparina nefracționată în cazul pacienților cu embolie pulmonară care sunt instabili hemodinamic sau care pot beneficia de tromboliză sau de embolectomie pulmonară, deoarece siguranța și eficacitatea Xarelto nu au fost stabilite în aceste situații clinice.

#### Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a 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 de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale a demure, 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 rixaroxaban 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 a 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).

#### Reacții dermatologice

În timpul supravegherii după punerea pe piață, au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și sindromul DRESS, în asociere cu utilizarea de rivaroxaban (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă cel mai mare risc la aceste reacții adverse la începutul tratamentului: debutul reacțiilor are loc în majoritatea cazurilor în timpul primelor săptămâni de tratament. Administrarea de rivaroxaban trebuie oprită la prima apariție a unei erupții cutanate severe (de exemplu, erupție care se extinde, intensă și/sau formare de vezicule), sau în caz de orice alte semne de hipersensibilitate asociate cu leziuni ale mucoaselor.

#### Informații cu privire la excipienți

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate dozată, adică practic „nu conține sodiu”.

#### 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 la care se administrează 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. Interacțiunea cu claritromicină este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut. (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. Interacțiunea cu eritromicină este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut.

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  $C_{max}$ . Interacțiunea cu fluconazol este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu dronedarona, din cauza 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 anti-factor 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.

Din cauza 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).

#### ISRS/IRSN

Similar altor anticoagulate, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de hemoragie în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN, din cauza efectului raportat asupra trombocitelor. În cazul utilizării concomitente în cadrul programului clinic cu rivaroxaban, au fost observate incidente mai crescute numeric de hemoragii majore sau non-majore, relevante clinic, în toate grupurile de tratament.

#### 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 prin modul de acțiune al 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). Din cauza 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 amețeală (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 treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1).

Cumulativ, au fost expuși la rivaroxaban 69608 pacienți adulți în nouăsprezece studii de fază III și 488 pacienți copii și adolescenți în două studii de fază II și două studii de fază III.



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

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică totală	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6.097	10 mg	39 zile
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	3.997	10 mg	39 zile
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	6.790	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg După cel puțin 6 luni: 10 mg sau 20 mg	21 luni
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	329	Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi	12 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	7.750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un sindrom coronarian acut (SCA)	10.225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent fie cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	18.244	5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie	47 luni
	3256**	5 mg administrate concomitent cu AAS	42 luni

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

\*\* Din studiul VOYAGER PAD

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (Tabelul 2) (vezi de asemenea pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos). Hemoragiile raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5%) și hemoragia de tract gastro-intestinal (3,8%).

**Tabelul 2: Incidența evenimentelor hemoragice\* și a anemiei la pacienții expuși la rivaroxaban în cadrul studiilor de fază III pediatrice și la adulți finalizate**

Indicație	Orice hemoragie	Anemie
Prevenirea TEV la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6,8% dintre pacienți	5,9% dintre pacienți
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	12,6% dintre pacienți	2,1% dintre pacienți
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	23% dintre pacienți	1,6% dintre pacienți
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	39,5% dintre pacienți	4,6% dintre pacienți
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	28 la 100 pacient-ani	2,5 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	22 la 100 pacient-ani	1,4 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	6,7 la 100 pacient-ani	0,15 la 100 pacient-ani**
	8,38 per 100 pacient-ani <sup>#</sup>	0,74 per 100 pacient-ani*** #

\* Pentru toate studiile efectuate cu rivaroxaban se colectează, raportează și evaluează toate evenimentele hemoragice.

\*\* În studiul COMPASS există o incidență redusă a anemiei, deoarece s-a aplicat o abordare selectivă pentru colectarea evenimentelor adverse.

\*\*\* S-a aplicat o abordare selectivă a colectării evenimentelor adverse

# Din studiul VOYAGER PAD

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse raportate la utilizarea Xarelto la pacienți adulți și pediatrice sunt prezentate în Tabelul 3 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 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții adulți din studiile clinice de fază III sau în timpul utilizării după punerea pe piață\* și în două studii clinice de fază II și două studii clinice de fază III la pacienți pediatrici**

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>				
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup> , trombocitopenie			
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				
	Reacție alergică, dermatită alergică, angioedem și edem alergic		Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic	
<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 gastrointestinale</b>				
Gingivoragie Hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (inclusiv rectoragie), dureri gastrointestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup>	Xerostomie			

<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				
Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Insuficiență hepatică, creștere a valorilor bilirubinemiei, creștere a valorilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline <sup>A</sup> , creștere a valorilor plasmaticice ale GGT <sup>A</sup>	Icter, creștere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		
<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		Sindrom Stevens-Johnson/Necroliză epidermică toxică, Sindrom DRESS	
<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)				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 a energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat <sup>A</sup>		

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Investigații diagnostice</b>				
	Creșterea LDH-ului <sup>A</sup> , creșterea valorilor lipazei <sup>A</sup> , creșterea valorilor amilazei <sup>A</sup>			
<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 TEV la pacienții adulți cărora li se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului

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

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

\* S-a aplicat o abordare selectivă prespecificată pentru colectarea evenimentelor adverse în studiile de fază III selectate. Incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu a fost identificată nicio reacție adversă nouă la medicament după analiza acestor studii.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Din cauza 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, hemoragiile ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, gingivală, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemia au fost observate 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 importante pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, 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 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 sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza 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.

#### 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 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi pct. Abordarea terapeutică a sângerării). 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 din cauza absorbției limitate. Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa), care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa). În cazul supradozajului cu rivaroxaban poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

### Abordarea terapeutică a 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 este 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 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 fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui 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 hemoragii majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în 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 de beneficii și nici experiență cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza 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: Agenți antitrombotici, 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 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 al 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 concentrații minime (8 -16 ore după administrarea comprimatului), cele 5/95 percentile au variat între 14 - 24 s pentru doza de 15 mg de două ori pe zi și pentru doza de 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 percentile 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 concentrații minime (16 - 36 de ore după administrarea comprimatului) cele 5 / 95 percentile au variat la pacienții tratați cu doza de 20 mg o dată pe zi 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, al EP și prevenirea recurenței TVP și a EP*

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

Au fost studiați mai mult de 12.800 pacienți în patru studii clinice de fază III, randomizate, controlate (studiile EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN Extension și EINSTEIN CHOICE) 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 3.449 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 studiul EINSTEIN PE au fost studiați 4.832 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 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 1.197 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. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Studiile EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE și EINSTEIN Extension au utilizat aceleași criterii de evaluare (principal și secundar) de eficacitate predefinite. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală. Rezultatul secundar de eficacitate a fost definit prin TVP recurentă, EP non-fatală și mortalitatea din orice cauză.

În studiul EINSTEIN CHOICE, 3.396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică, care au finalizat 6 -12 luni de tratament anticoagulant, au fost studiați pentru prevenirea EP letale sau recurenței TVP sau a EP simptomatice non-letale. Pacienții cu indicația de continuare a tratamentului cu doze terapeutice de anticoagulant au fost excluși din studiu. Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de data individuală de randomizare (media: 351 zile). Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu 100 mg de acid acetilsalicilic o dată pe zi.

Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală.

În studiul EINSTEIN DVT (vezi Tabelul 4), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare primar de eficacitate ( $p < 0,0001$  (testul de non-inferioritate); Risc Relativ (RR): 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (testul de superioritate)). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,67 (ÎI 95% = 0,47 - 0,95), valoarea-p nominală  $p = 0,027$  în favoarea rivaroxaban. Valorile INR 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 cele 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prespecificată. În grupul tratat cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurentă ( $P = 0,932$  pentru interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (ÎI 95%, 0,35 - 1,35).

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

**Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN DVT**

Populația de studiu	3.449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban <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 EP nu poate fi exclusă	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă 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 RR prespecificat de 2,0); RR: 0,680 (0,443 - 1,042),  
 $p = 0,076$  (superioritate)

În studiul EINSTEIN PE (vezi Tabelul 5) s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior față de enoxaparină/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare primar de eficacitate ( $p = 0,0026$  (testul de non-inferioritate); RR: 1,123 (0,749 - 1,684). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,849 ((ÎI 95% = 0,633 – 1,139), valoarea-p nominală  $p = 0,275$ ). Valorile INR 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 cele 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prestabilită. În grupul tratat cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurentă ( $P = 0,082$  pentru interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (ÎI 95%, 0,277 - 1,484).

Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore sau relevante clinic), au fost ușor mai scăzute pentru grupul de tratament cu rivaroxaban (10,3% (249/2412) decât pentru grupul de tratament cu enoxaparină/AVK (11,4% (274/2405)). Incidența pentru criteriul de evaluare 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 cu enoxaparină/AVK (2,2% (52/2405)) cu un RR de 0,493 (ÎI 95%, 0,308 – 0,789).

**Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN PE**

Populația de studiu	4.832 pacienți cu EP acută simptomatică	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2.419	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2.413
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 EP nu poate fi exclusă	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă 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 RR prespecificat de 2,0); RR: 1,123 (0,749 - 1,684)

A fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE (vezi Tabelul 6)

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din analiza comună a studiilor de fază III EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE**

Populația de studiu	8.281 pacienți cu TVP sau EP acută simptomatică	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4.150	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4.131
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 EP nu poate fi exclusă	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă 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 RR prespecificat de 1,75); RR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimentele hemoragice majore) al analizei comune a raportat un RR prespecificat de 0,771 (ÎÎ 95%, 0,614 – 0,967), valoarea nominală pentru  $p = 0,0244$ ).

În studiul EINSTEIN Extension (vezi Tabelul 7) rivaroxaban a fost superior față de placebo în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal și secundar de eficacitate. 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. Criteriul de evaluare final secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic) a evidențiat rate mai crescute pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo.

**Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN Extension**

<b>Populația de studiu</b>	<b>1.197 pacienți au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente</b>	
<b>Dozele și durata de tratament</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 6 sau 12 luni N = 602</b>	<b>Placebo 6 sau 12 luni N = 594</b>
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 EP nu poate fi exclusă	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Evenimente hemoragice majore	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemoragie majoră și non-majoră relevantă clinic	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

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

În studiul EINSTEIN CHOICE (vezi Tabelul 8), atât rivaroxaban 20 mg, cât și 10 mg au fost superioare față de acidul acetilsalicilic 100 mg în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal de eficacitate. Criteriul de evaluare final principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a fost similar pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg și 10 mg o dată pe zi comparativ cu acid acetilsalicilic 100 mg.

**Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN CHOICE**

Populația de studiu	3.396 pacienți au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi N=1.107	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi N=1.127	ASA 100 mg o dată pe zi N=1.131
Durata medie a tratamentului [interval între cvartile]	349 [189-362] zile	353 [190-362] zile	350 [186-362] zile
TEV recurentă simptomatică	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recurentă simptomatică	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recurentă simptomatică	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recurentă simptomatică, IM, accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Evenimente hemoragice majore	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV recurentă simptomatică sau hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\* p<0,001 (superioritate) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superioritate) Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominal)

În plus față de programul de fază III EINSTEIN, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, observațional, de cohortă (XALIA) cu adjudecarea centrală a rezultatelor, ce au inclus evenimentele TEV recurente, hemoragia majoră și decesul. Au fost înrolați 5.142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban, comparativ cu terapia anticoagulantă standard, în practica medicală curentă. Ratele de hemoragie majoră, TEV recurent și de mortalitate de orice cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Au existat diferențe în caracteristicile de bază ale pacienților, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficiența renală. O analiză pre-specificată stratificată prin scor de predilecție a fost utilizată pentru a ajusta diferențele de bază măsurate, dar cu toate acestea, diferențele reziduale ar putea influența rezultatele. Indicele de risc ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurent și mortalitatea de orice cauză au fost de 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 rezultate din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Într-un studiu non-intervențional, postautorizare, la peste 40000 de pacienți fără antecedente de cancer din 4 țări, rivaroxaban a fost prescris pentru tratamentul sau prevenția TVP și EP. Ratele de evenimente la 100 pacient-ani pentru TEV simptomatic/aparent clinic/evenimente tromboembolice care au dus la spitalizare, au variat de la 0,64 (Î 95% 0,40 – 0,97) în Regatul Unit la 2,30 (Î 95% 2,11 – 2,51) în Germania. Hemoragiile care au dus la spitalizare s-au produs cu rate de evenimente la 100 pacient-ani de 0,31 (Î 95% 0,23 – 0,42) pentru hemoragiile intracraniene, de 0,89 (Î 95% 0,67 – 1,17) pentru hemoragiile gastrointestinale, de 0,44 (Î 95% 0,26 – 0,74) pentru hemoragiile urogenitale și de 0,41 (Î 95% 0,31 – 0,54) pentru alte tipuri de hemoragii.

#### Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc crescut

Într-un studiu sponsorizat de un investigator, multicentric deschis, randomizat, cu evaluare mascată a obiectivului final, rivaroxaban a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc crescut de evenimente tromboembolice (pozitiv pentru toate cele 3 teste antifosfolipidice: lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I). Studiul a fost oprit prematur după includerea a 120 de pacienți, datorită unui număr crescut de evenimente în rândul pacienților din brațul cu rivaroxaban. Urmărirea medie a fost de 569 de zile. 59 de pacienți au fost randomizați la rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) <50 ml/minut) și 61 la warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimentele tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați la rivaroxaban (4 atacuri ischemice și 3 infarcte miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați la warfarină. Sângerări majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

#### Copii și adolescenți

Pachetul de inițiere a terapiei cu Xarelto este conceput în mod specific pentru tratamentul pacienților adulți și nu este adecvat pentru utilizare la pacienții pediatrici.

## **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 rivaroxaban 20 mg se administrează cu alimente s-au observat creșteri ale valorilor medii ale ASC de 39% comparativ cu administrarea comprimatului în condiții de repaus alimentar, indicând o absorbție completă și o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală crescută. Rivaroxaban 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 rivaroxaban 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 granulatată 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 unei sonde nazogastrice, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al rivaroxaban, 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 drept 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 din cauza 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 caucaziene, 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.

Rivaroxaban 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/minut), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) și severă (clearance-ul creatininei (15-29 ml/minut), 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/minut. Din cauza 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/minut. Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu clearance al creatininei 15 – 29 ml/minut (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) la 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) mcg/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 mcg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II și III au corespuns datelelor stabilite la subiecții sănătoși.

#### Copii și adolescenți

Pachetul de inițiere a terapiei cu Xarelto este conceput în mod specific pentru tratamentul pacienților adulți și nu este adecvat pentru utilizare la pacienții pediatrici.

### **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 embrion-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 (2910)  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu

#### Filmul

Macrogol (3350)  
Hipromeloză (2910)  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid roșu de fer (E 172).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

#### Comprimate zdrobite

Comprimatele de rivaroxaban zdrobite sunt stabile în apă și piure de mere timp de până la 4 ore.

### **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 conținând 49 comprimate filmate în blistere din PP/fole de aluminiu:

42 comprimate filmate Xarelto 15 mg și 7 comprimate filmate Xarelto 20 mg.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### Zdrobirea comprimatelor

Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și introduse în suspensie în 50 ml de apă și administrate printr-o sondă nazogastrică sau sondă de alimentare gastrică, după confirmarea plasării gastrice a sondei. După aceea, sonda trebuie irigată cu apă. Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării substanței active, administrarea rivaroxabanului distal față de stomac trebuie evitată, deoarece poate duce la absorbție redusă și, prin urmare, expunere redusă la substanța activă. După administrarea unui comprimat de rivaroxaban 15 mg sau 20 mg zdrobit, doza trebuie urmată imediat de hrănire enterală.



**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 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 1 mg/ml granule pentru suspensie orală

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Granulele conțin rivaroxaban 19,7 mg per gram.

Fiecare flacon conține rivaroxaban 51,7 mg sau rivaroxaban 103,4 mg.

După reconstituire, suspensia orală conține rivaroxaban 1 mg per ml.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de suspensie orală reconstituită conține 1,8 mg benzoat de sodiu (E 211), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Granule pentru suspensie orală

Granule de culoare albă

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul tromboemboliei venoase (TEV) și prevenirea recurenței TEV la nou-născuți la termen, sugari și copii mici, copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Doza și frecvența de administrare se stabilesc pe baza greutateii corporale (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1: Doza recomandă pentru Xarelto la pacienții pediatrici, de la nou-născuți la termen (după cel puțin 10 zile de hrănire pe cale orală și cu greutatea de cel puțin 2,6 kg) la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani**

Greutate corporală [kg]		Schema de administrare Doza de rivaroxaban			Doza zilnică totală	Seringa albastră adecvată
(1 mg rivaroxaban corespunde la 1 ml de suspensie)						
Min	Max	o dată pe zi	de două ori pe zi	de trei ori pe zi		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
12	< 30	5 mg			10 mg	5 ml sau 10 ml
30	< 50	15 mg			15 mg	10 ml
≥ 50		20 mg			20 mg	10 ml

Trebuie monitorizată greutatea copilului și trebuie evaluată regulat doza, în special pentru copiii cu greutatea sub 12 kg. Acest lucru are scopul de a asigura menținerea unei doze terapeutice. Ajustările dozei trebuie făcută numai pe baza modificărilor de greutate corporală.

*Frecvența administrării dozelor:*

- Pentru schema cu administrare o dată pe zi  
Dozele trebuie luate la interval de aproximativ 24 ore.
- Pentru schema de administrare de două ori pe zi  
Dozele trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore.
- Pentru schema de administrare de trei ori pe zi  
Dozele trebuie luate la interval de aproximativ 8 ore.

Pentru pacienții cu greutatea corporală de cel puțin 2,6 kg până la mai puțin de 30 kg trebuie utilizată numai suspensia orală. Nu divizați comprimate Xarelto sau utilizați comprimate Xarelto de concentrație redusă pentru a încerca să furnizați doze pentru copiii cu greutate corporală sub 30 kg.

Pentru pacienții cu greutatea corporală de cel puțin 30 kg, se pot administra Xarelto suspensie orală sau comprimate de concentrație de 15 mg sau 20 mg, o dată pe zi

Xarelto suspensie orală este furnizat cu seringi albastre de 1 ml sau 5 ml și de 10 ml (seringă pentru administrare orală) cu adaptorul acestora. Pentru a asigura administrarea corectă a dozelor, se recomandă să fie utilizate seringile albastre după cum urmează:

- Seringa albastră de 1 ml (cu gradații de 0,1 ml) trebuie utilizată la pacienții cu greutatea sub 4 kg
- Seringa albastră de 5 ml (cu gradații de 0,2 ml) poate fi utilizată la pacienții cu greutatea cuprinsă între 4 kg și mai puțin de 30 kg
- Seringa albastră de 10 ml (cu gradații de 0,5 ml) sse utilizează numai la pacienții cu greutatea de 12 kg sau peste

Pentru pacienții cu greutatea de 12 kg până la mai puțin de 30 kg, pot fi utilizate seringile albastre de 5 ml sau de 10 ml.

Se recomandă ca profesionistul din domeniul sănătății să sfătuiască pacientul sau persoana care îl îngrijește ce seringă albastră să folosească pentru a se asigura că se administrează volumul corect.

Broșura cu instrucțiuni de utilizare este furnizată împreună cu medicamentul.

*Inițierea tratamentului*

- Pacienți pediatrici de la nou-născuți la termen până la mai puțin de 6 luni  
Tratamentul pentru pacienții pediatrici de la nou-născuți la termen până la mai puțin de 6 luni, care la naștere aveau cel puțin 37 săptămâni de sarcină, greutatea de cel puțin 2,6 kg și cel puțin 10 zile de

hrănire pe cale orală trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de tratament inițial parenteral pentru anticoagulare (vezi pct. 4.4 și 5.1). Doza de Xarelto se stabilește pe baza greutateii corporale, utilizând forma farmaceutică de suspensie orală (vezi Tabelul 1).

- *Pacienți pediatrici de la vârsta de 6 luni la mai puțin de 18 ani*  
Tratamentul pentru pacienții pediatrici de la vârsta de 6 luni până la mai puțin de 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de tratament parenteral inițial pentru anticoagulare cu heparine parenterale (vezi pct. 5.1). Doza de Xarelto se stabilește pe baza greutateii corporale (vezi Tabelul 1).

#### *Durata tratamentului*

- *Toți copiii, cu excepția celor cu vârsta mai mică de 2 ani, cu tromboză asociată cateterului*  
Tratamentul trebuie să continue timp de cel puțin 3 luni. Tratamentul poate fi prelungit până la 12 luni atunci când este necesar din punct de vedere clinic. Nu sunt disponibile date la copii pentru a susține reducerea dozei după 6 luni de tratament. Raportul beneficiu-risc al continuării terapiei după 3 luni trebuie evaluat pe baza riscului individual, ținând seama de riscul de tromboză recurentă în comparație cu riscul potențial de sângerare.
- *Copiii cu vârsta mai mică de 2 ani, cu tromboză asociată cateterului*  
Tratamentul trebuie să continue timp de cel puțin 1 lună. Tratamentul poate fi prelungit până la 3 luni atunci când este necesar din punct de vedere clinic. Raportul beneficiu-risc al continuării tratamentului după 1 lună trebuie evaluat pe baza riscului individual, ținând seama de riscul de tromboză recurentă în comparație cu riscul potențial de sângerare.

#### *Doze omise*

- *Schema cu administrare o dată pe zi*  
Dacă se administrează o dată pe zi, o doză omisă trebuie luată cât mai curând posibil după ce se observă, însă numai în aceeași zi. Dacă nu este posibil acest lucru, pacientul trebuie să omită doza și să continue cu doza următoare, conform prescrierii. Pacientul trebuie să nu ia două doze pentru a compensa doza omisă.
- *Schema cu administrare de două ori pe zi*  
Dacă se administrează de două ori pe zi, o doză de dimineață omisă trebuie luată imediat când se observă, însă poate fi luată împreună cu doza de seară. O doză de seară omisă poate fi luată numai în seara respectivă, pacientul nu trebuie să ia două doze în dimineața următoare.
- *Schema cu administrare de trei ori pe zi*  
Dacă se administrează de trei ori pe zi, schema de administrare de trei ori pe zi cu intervale de aproximativ 8 ore trebuie reluată pur și simplu la următoarea doză programată, fără a compensa doza omisă.

În ziua următoare, copilul trebuie să continue schema regulată cu administrare o dată pe zi, de două ori pe zi sau de trei ori pe zi.

#### *Trecerea de la anticoagulante parenterale la Xarelto*

Pentru pacienții cărora li se administrează un anticoagulant parenteral, Xarelto se inițiază cu 0 până la 2 ore înainte de momentul următoarei administrări programate a medicamentului parenteral (de exemplu HGMM) sau la momentul opririi medicamentului parenteral administrat continuu (de exemplu heparină nefracționată intravenoasă).

#### *Trecerea de la Xarelto la anticoagulante parenterale*

Oprii administrarea Xarelto și administrați prima doză de anticoagulant parenteral la momentul la care ar fi administrată următoarea doză de Xarelto.

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

Tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Xarelto odată ce valoarea Raportului Internațional Normalizat (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 validata 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 copiii la care se efectuează trecerea de la Xarelto la AVK trebuie să continue administrarea Xarelto timp de 48 ore după prima doză de AVK. După 2 zile de administrare concomitentă trebuie determinat INR înainte de următoarea doză de Xarelto programată. Se recomandă ca administrarea concomitentă a Xarelto și AVK să continue până ce valoarea INR este  $\geq 2.0$ . După oprirea administrării Xarelto, testarea INR poate fi fiabilă după 24 ore de la ultima doză (vezi mai sus și pct. 4.5).

#### *Grupuri speciale de pacienți*

##### *Insuficiență renală*

- La copiii cu vârsta de 1 an sau peste cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară 50 - 80 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>): nu este necesară nicio ajustare a dozei, pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate la pacienți pediatrici (vezi pct. 5.2).
- La copiii cu vârsta de 1 an sau peste cu insuficiență renală moderată până la severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>): administrarea Xarelto nu este recomandată, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.4).
- Copiii cu vârsta sub 1 an: funcția renală trebuie determinată numai prin utilizarea creatininei serice. Xarelto nu este recomandat la copiii mai mici de 1 an cu rezultate ale creatininei serice peste percentila 97,5 (vezi Tabelul 2), deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.4).

**Tabelul 2: Valori de referință ale creatininei serice la copiii mai mici de 1 an (Boer et al, 2010)**

Vârsta	Percentila 97,5 a creatininei (μmol/l)	Percentila 97,5 a creatininei (mg/dl)
Ziua 1	81	0,92
Ziua 2	69	0,78
Ziua 3	62	0,70
Ziua 4	58	0,66
Ziua 5	55	0,62
Ziua 6	53	0,60
Ziua 7	51	0,58
Săptămâna 2	46	0,52
Săptămâna 3	41	0,46
Săptămâna 4	37	0,42
Luna 2	33	0,37
Luna 3	30	0,34
Luna 4–6	30	0,34
Luna 7–9	30	0,34
Luna 10–12	32	0,36

##### *Insuficiență hepatică*

Nu sunt disponibile date clinice privind copiii cu 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).

##### *Greutate corporală*

Pentru copii doza este stabilită pe baza greutății corporale (vezi Doze și mod de administrare mai sus).

### *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 în alte indicații decât tratamentul tromboemboliei venoase (TEV) și prevenirea recurenței TEV. Nu sunt disponibile sau sunt insuficiente date pentru alte indicații (vezi de asemenea pct. 5.1). Prin urmare, Xarelto nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta mai mică de 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV.

### Mod de administrare

Xarelto este destinat administrării orale.

Suspensia orală trebuie luată cu alimente sau în timpul mesei (vezi pct. 5.2).

Pentru detalii privind prepararea și administrarea suspensiei orale, vezi pct. 6.6.

Suspensia orală poate fi administrată prin sondă nazogastrică sau sondă de alimentare (vezi pct. 5.2 și 6.6). Fiecare doză trebuie urmată imediat de aportul unei porții uzuale de lichid. Porția uzuală poate include volumul de lichid utilizat pentru hrănire.

În cazul în care pacientul scuipă imediat doza sau are vărsături în decurs de 30 minute după primirea dozei, trebuie administrată o doză nouă. Cu toate acestea, dacă pacientul are vărsături la mai mult de 30 minute după doză, doza nu trebuie administrată din nou și trebuie luată următoarea doză conform programării.

Dacă suspensia orală nu este disponibilă imediat, atunci când se prescriu doze de rivaroxaban de 15 mg sau 20 mg, acestea pot fi furnizate prin zdrobirea comprimatului de 15 mg sau 20 mg și amestecarea sa cu apă sau piure de mere imediat înainte de utilizare și administrarea sa orală (vezi pct. 5.2 și 6.6).

## **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 afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația 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).

Sarcina și alăptarea (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.

Administrarea rivaroxaban nu poate fi stabilită în mod fiabil la următoarele grupe de pacienți și nu a fost studiată. Prin urmare, nu este recomandată la copiii cu vârsta mai mică de 6 luni care:

- la naștere aveau vârsta gestațională mai mică de 37 săptămâni sau
- au o greutate corporală mai mică de 2,6 kg sau
- au avut mai puțin de 10 zile de hrănire pe cale orală.

### 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 (vezi pct. 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragiile ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul cu AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei / hematocritului ar putea fi de valoare pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, 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 tensiunii 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).

Există date limitate la copiii cu tromboză de venă cerebrală și sinusală, care au o infecție la nivelul SNC (vezi pct. 5.1). Riscul de sângerare trebuie evaluat cu atenție înainte și în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

### Insuficiență renală

Xarelto nu este recomandat la copiii cu vârsta de 1 an sau peste cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup>), deoarece nu sunt disponibile date clinice.

Xarelto nu este recomandat la copiii mai mici de 1 an cu rezultate ale creatininei serice peste percentila 97,5, deoarece nu sunt disponibile date clinice.

### Interacțiuni cu alte medicamente

Nu sunt disponibile date clinice pentru copiii cărora li se administrează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P.

Nu se recomandă Xarelto la pacienții la care se administrează 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, inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). 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 pacienții cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:

- sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială 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.

#### Pacienți cu cancer

Pacienții cu afecțiuni maligne pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic ar trebui cântărit față de riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ dependent de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile cu localizare în tractul gastrointestinal sau genitourinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare, utilizarea rivaroxaban este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### Pacienți cu proteze valvulare

Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (TAVI). Siguranța și eficacitatea Xarelto nu au fost studiate la pacienți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evedențieze că acest medicament oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea Xarelto la acești pacienți.

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (DOACs) inclusiv rivaroxaban nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză, care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt triplu pozitivi (pentru lupus anticoagulant, anticorpi anti-anticardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I), tratamentul cu DOACs poate fi asociat cu incidențe crescute de recurență a evenimentelor trombotice comparativ cu terapia cu un antagonist al vitaminei K.

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

Xarelto nu este recomandat drept 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 au fost stabilite în aceste situații clinice.

#### Anestezie spinală/epidurală sau puncție lombară

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a 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 de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale á 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 exemplu 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.

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 a puncției lombare. 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 și trebuie pus în balanță cu urgența unei proceduri de diagnostic.

Nu sunt disponibile date privind momentul plasării sau eliminării unui cateter neuraxial la copiii care se află sub tratament cu Xarelto. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea rivaroxabanului și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu durată scurtă de acțiune.



### 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 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).

### Reacții dermatologice

În timpul supravegherii după punerea pe piață, au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și sindromul DRESS, în asocieri cu utilizarea de rivaroxaban (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă cel mai mare risc la aceste reacții adverse la începutul tratamentului: debutul reacțiilor are loc în majoritatea cazurilor în timpul primelor săptămâni de tratament. Administrarea de rivaroxaban trebuie oprită la prima apariție a unei erupții cutanate severe (de exemplu, erupție care se extinde, intensă și/sau formare de vezicule), sau în caz de orice alte semne de hipersensibilitate asociate cu leziuni ale mucoaselor.

### Informații cu privire la excipienți

Xarelto granule pentru suspensie orală conține 1,8 mg benzoat de sodiu (E 211) în fiecare ml de suspensie orală. Benzoatul de sodiu poate determina creșterea icterului (îngălbenirea pielii și a ochilor) la nou-născuți (cu vârsta de până la 4 săptămâni). Creșterea bilirubinemiei după desprinderea sa de pe albumină poate crește icterul neonatal care poate dezvolta kernicter (depozite de bilirubină neconjugată în țesutul cerebral).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per mililitru, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu se cunoaște nivelul interacțiunilor la copii și adolescenți. Pentru copii și adolescenți trebuie luate în considerare datele privind interacțiunile menționate mai jos obținute de la adulți și atenționările de la pct. 4.4.

### 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 la care se administrează 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. Interacțiunea cu claritromicină este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut. (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. Interacțiunea cu eritromicină este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut.

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  $C_{max}$ . Interacțiunea cu fluconazol este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu dronedarona, din cauza datelor clinice limitate existente pentru dronedarona.

#### 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 anti-factor 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.

Din cauza 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).

#### ISRS/IRSN

La fel ca în cazul altor anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de hemoragie în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN, din cauza efectului raportat asupra trombocitelor. În cazul utilizării concomitente în cadrul programului clinic cu rivaroxaban, au fost observate incidente mai crescute numeric de hemoragii majore sau non-majore relevante clinic, în toate grupurile de tratament.

#### 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 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 formă izoformă majoră CYP de tipul CYP3A4.

#### Parametrii de laborator

Parametrii de coagulare (de exemplu, TP, aPTT, Hep Test (testul heparinei)) sunt modificate conform previziunilor prin modul de acțiune al 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). Din cauza 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).

Adolescentele 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 amețelă (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 treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 3).

Cumulativ, au fost expuși la rivaroxaban 69608 pacienți adulți în nouăsprezece studii de fază III și 488 pacienți copii și adolescenți în două studii de fază II și două studii de fază III.

**Tabelul 3: Numărul de pacienți studiați, doza zilnică totală și durata maximă a tratamentului în studiile de fază III pediatrice și la adulți**

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică totală	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul TVP , EP și prevenirea recurenței	6790	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg După cel puțin 6 luni: 10 mg sau 20 mg	21 luni
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	329	Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi	12 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 sindrom coronarian acut (SCA)	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent fie cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	18244	5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie	47 luni
	3256**	5 mg administrate concomitent cu AAS	42 luni

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

\*\* Din studiul VOYAGER PAD

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (Tabelul 4) (vezi de asemenea pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos). Hemoragiile raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5%) și hemoragia de tract gastrointestinal (3,8%).

**Tabelul 4: Incidența evenimentelor hemoragice\* și anemiei la pacienții expuși la rivaroxaban în cadrul studiilor de fază III pediatrice și la adulți finalizate**

Indicație	Orice hemoragie	Anemie
Prevenirea TEV la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6,8% dintre pacienți	5,9% dintre pacienți
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	12,6% dintre pacienți	2,1% dintre pacienți
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	23% dintre pacienți	1,6% dintre pacienți
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	39,5% dintre pacienți	4,6% dintre pacienți
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	28 la 100 pacient-ani	2,5 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	22 la 100 pacient-ani	1,4 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	6,7 la 100 pacient-ani	0,15 la 100 pacient-ani**
	8,38 per 100 pacient-ani <sup>#</sup>	0,74 per 100 pacient ani <sup>*** #</sup>

\* Pentru toate studiile efectuate cu rivaroxaban se colectează, raportează și evaluează toate evenimentele hemoragice.

\*\* În studiul COMPASS există o incidență redusă a anemiei, deoarece s-a aplicat o abordare selectivă pentru colectarea evenimentelor adverse.

\*\*\* S-a aplicat o abordare selectivă a colectării evenimentelor adverse

# Din studiul VOYAGER PAD

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse raportate la utilizarea Xarelto la pacienți adulți și pediatrice sunt prezentate în Tabelul 5 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 5: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții adulți din studiile clinice de fază III sau în timpul utilizării după punerea pe piață\* și în două studii clinice de fază II și două studii clinice de fază III la pacienți pediatrici**

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>				
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup> , trombocitopenie			
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				
	Reacție alergică, dermatită alergică, angioedem și edem alergic		Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic	
<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 gastrointestinale</b>				
Gingivoragie, Hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (inclusiv rectoragie), dureri gastrointestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup>	Xerostomie			

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				
Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Insuficiență hepatică, creștere a valorilor bilirubinemiei, creștere a valorilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline <sup>A</sup> , creștere a valorilor plasmaticice ale GGT <sup>A</sup>	Icter, creștere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		
<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		Sindrom Stevens-Johnson/ necroliză epidermică toxică, Sindrom DRESS	
<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 plasmaticice, creșterea ureei serice)				Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>				
Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scăderea tonusului și a energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat <sup>A</sup>		
<b>Investigații diagnostice</b>				
	Creșterea LDH-ului <sup>A</sup> , creșterea valorilor lipazei <sup>A</sup> , creșterea valorilor amilazei <sup>A</sup>			
<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 TEV la pacienții adulți cărora li se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului

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

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

\* S-a aplicat o abordare selectivă prespecificată pentru colectarea evenimentelor adverse în studiile de fază III selectate. Incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu a fost identificată nicio reacție adversă nouă la medicament după analiza acestor studii.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Din cauza 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, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul cu AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei / hematocritului ar putea fi importantă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, 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 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 sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei cum sunt 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.



## Pacienți pediatrici

### *Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV*

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți se bazează pe datele privind siguranța din două studii de fază II și un studiu de fază III, în regim deschis, controlate cu comparator activ, la pacienți pediatrici cu vârsta de la naștere până la mai puțin de 18 ani. Constatările privind siguranța au fost în general similare între rivaroxaban și comparator la diferite grupe de vârstă pediatrice. În general, profilul de siguranță la 412 copii și adolescenți tratați cu rivaroxaban a fost similar cu cel observat la populația adultă și consecvent la grupele de vârstă, însă evaluarea este limitată de numărul mic de pacienți.

La pacienții pediatrici s-au raportat mai frecvent cefalee (foarte frecventă, 16,7%), febră (foarte frecventă, 11,7%), epistaxis (foarte frecventă, 11,2%), vărsături (foarte frecvente, 10,7%), tahicardie (frecventă, 1,5%), creștere a bilirubinei (frecventă, 1,5%) și creștere a bilirubinei conjugate (mai puțin frecventă, 0,7%) în comparație cu adulții. În concordanță cu populația adultă, s-a observat menorație la 6,6% (frecvent) la adolescente după menarhă. Trombocitopenia, observată în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață la populația adultă, a fost frecventă (4,6%) în studiile clinice pediatrice. Reacțiile adverse la medicament la pacienții pediatrici au avut în principal severitate ușoară până la moderată.

### 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, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

La adulți s-au raportat cazuri rare de supradozaj până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi pct. Abordarea terapeutică a sângerării). Datele disponibile provenite de la copii sunt limitate. În cazul utilizării de doze supratherapeutice de rivaroxaban de 50 mg sau mai mult la adulți se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatic medii din cauza absorbției limitate, însă nu sunt disponibile date pentru doze supratherapeutice la copii.

Un agent de inversare specific care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban nu s-a stabilit la copii.

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

Din cauza legării puternice de proteinele plasmatic, nu este de așteptat ca rivaroxabanul să se elimine prin dializă.

### Abordarea terapeutică a 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 este de aproximativ 5 - 13 ore la adulți. Timpul de înjumătățire la copii estimat utilizând modelarea de farmacocinetică populațională (popPK) este mai scurt (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 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 adulți și copii cărora li se administrează rivaroxaban (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 adulții cărora li se administrează rivaroxaban. Experiența provenită din utilizarea acestor medicamente la copiii cărora li se administrează rivaroxaban este limitată.

Nu există nici justificare științifică de beneficii și nici experiență cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antitrombotici, 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 efecte 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 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 al 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 concentrații minime (8 - 16 ore după administrarea comprimatului), cele 5/95 percentile au variat între 14 - 24 s pentru doza de 15 mg de două ori pe zi și pentru doza de 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 percentile 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 (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 de rutină. 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).

#### Copii și adolescenți

TP (reactiv neoplastin), aPTT și testul anti-Xa (cu test cantitativ calibrat) indică o corelație strânsă cu concentrațiile plasmatice la copii. Corelația dintre anti-Xa și concentrațiile plasmatice este liniară, cu o pantă aproape de 1. Pot apărea discrepanțe individuale, cu valori anti-Xa mai crescute sau mai scăzute, în comparație cu concentrațiile plasmatice corespunzătoare. Nu există necesitatea monitorizării de rutină a parametrilor de coagulare în timpul tratamentului clinic cu rivaroxaban, cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin teste anti-factor Xa cantitative

calibrate, exprimate în mcg/l (vezi tabelul 8 de la pct. 5.2 pentru intervalele de concentrații plasmatice observate pentru rivaroxaban la copii). Trebuie luată în considerare limita inferioară a cuantificărilor atunci când se utilizează testul anti-Xa pentru a cuantifica concentrațiile plasmatice de rivaroxaban la copii. Nu s-a stabilit niciun prag pentru eficacitate sau evenimentele privind siguranța.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la pacienții pediatrici*

Au fost studiați în total 727 copii cu TEV acută confirmată, dintre care la 528 s-a administrat rivaroxaban, în cadrul a 6 studii pediatrice multicentrice în regim deschis. Administrarea de doze ajustate pe baza greutatei corporale la pacienți cu vârsta de la naștere până la mai puțin de 18 ani a determinat o expunere la rivaroxaban similară cu cea observată la pacienții adulți cu TVP tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, după cum s-a confirmat în studiul de fază III (vezi pct. 5.2).

Studiul de fază III EINSTEIN Junior a fost un studiu clinic randomizat, controlat cu comparator activ, în regim deschis, multicentric, efectuat la 500 pacienți pediatrici (cu vârsta de la naștere până la < 18 ani) cu TEV acută confirmată. Au fost 276 copii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, 101 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani, 69 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani și 54 copii cu vârsta < 2 ani.

TEV de referință a fost clasificată fie ca TEV asociată cateterului venos central (TEV-CVC; 90/335 pacienți în grupul cu rivaroxaban, 37/165 pacienți în grupul cu comparator), tromboză de venă cerebrală și sinusală (TVCS; 74/335 pacienți în grupul cu rivaroxaban, 43/165 pacienți în grupul comparator) și toate celelalte, incluzând TVP și EP (non-TEV-CVC; 171/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 85/165 pacienți în grupul comparator). Cea mai frecventă formă de prezentare a trombozei de referință la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani a fost non-TEV-CVC la 211 copii (76,4%); la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani și cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani a fost TVCS la 48 copii (47,5%) și respectiv 35 copii (50,7%); iar la copiii cu vârsta < 2 ani a fost TEV-CVC la 37 copii (68,5%). Nu au fost copii cu vârsta mai mică de 6 luni cu TVCS în grupul cu rivaroxaban. 22 dintre pacienții cu TVCS au avut o infecție la nivelul SNC (13 pacienți în grupul rivaroxaban și 9 pacienți în grupul comparator).

TEV a fost provocată de factori de risc persistenți, tranzitorii sau atât persistenți, cât și tranzitorii la 438 copii (87,6%).

Pacienților li s-a administrat tratament inițial cu doze terapeutice de HNF, HGMM sau fondaparină timp de cel puțin 5 zile și au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie doze ajustate pe baza greutatei corporale de rivaroxaban sau din clasa medicamentelor comparator (heparine, AVK) pentru o perioadă de tratament de studiu principală de 3 luni (1 lună pentru copiii < 2 ani cu TEV-CVC). La sfârșitul perioadei de tratament de studiu principale, a fost repetat testul de imagistică în scop diagnostic care a fost efectuat la momentul inițial, dacă era fezabil din punct de vedere clinic. Tratamentul de studiu putea fi oprit la acest moment sau putea fi continuat la latitudinea Investigatorului, timp de până la 12 luni (pentru copiii < 2 ani cu TEV-CVC, timp de până la 3 luni) în total.

Criteriul final principal de eficacitate a fost reprezentat de TEV recurentă simptomatică. Criteriul final principal de siguranță a fost reprezentat de criteriul compus din hemoragie majoră și hemoragie non-majoră relevantă clinic (HNMRC). Toate criteriile finale de eficacitate și siguranță au fost supuse procedurii de judecare a unei comisii independente în regim orb față de alocarea la tratament. Criteriile finale de eficacitate și siguranță sunt prezentate în Tabelele 6 și 7 de mai jos.

TEV recurente au apărut la grupul cu rivaroxaban la 4 din 335 pacienți și în grupul comparator la 5 din 165 pacienți. Criteriul compus din hemoragie majoră și HNMRC a fost raportat la 10 din 329 pacienți (3%) tratați cu rivaroxaban și la 3 din 162 pacienți (1,9%) tratați cu medicamentul comparator. S-a raportat un beneficiu clinic net (TEV simptomatică recurentă plus evenimente de hemoragie majoră) în grupul cu rivaroxaban la 4 din 335 pacienți și în grupul cu medicament comparator la 7 din 165 pacienți. A avut loc normalizarea poverii trombotice la imagistica repetată la 128 din 335 pacienți cu tratament cu rivaroxaban și la 43 din 165 pacienți din grupul comparator. Aceste constatări au fost în general similare la grupele de vârstă. Au existat 119 (36,2%) copii cu orice tratament de urgență a sângerării în grupul cu rivaroxaban și 45 (27,8%) copii în grupul comparator.

**Tabelul 6: Criteriile finale de eficacitate la sfârșitul perioadei principale de tratament**

Eveniment	Rivaroxaban N=335*	Comparator N=165*
TEV recurentă (rezultat primar de eficacitate)	4 (1,2%, Î 95% 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, Î 95% 1,2% - 6,6%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + deteriorarea asimptomatică la imagistica repetată	5 (1,5%, Î 95% 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, Î 95% 1,6% – 7,6%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + deteriorare asimptomatică + nicio modificare la imagistica repetată	21 (6,3%, Î 95% 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, Î 95% 7,3% – 17,4%)
Normalizare la imagistica repetată	128 (38,2%, Î 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, Î 95% 19,8% - 33,0%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	4 (1,2%, Î 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, Î 95% 2,0% - 8,4%)
Embolie pulmonară letală sau neletală	1 (0,3%, Î 95% 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, Î 95% 0,0% – 3,1%)

\*FAS= set complet de analiză, toți copiii randomizați

**Tabelul 7: Rezultatele de siguranță la sfârșitul perioadei principale de tratament**

	Rivaroxaban N=329*	Comparator N=162)
Criteriu compus: Hemoragie majoră + HNMRC (rezultat primar de siguranță)	10 (3,0%, Î 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, Î 95% 0,5% - 5,3%)
Hemoragie majoră	0 (0,0%, Î 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, Î 95% 0,2% - 4,3%)
Orice tratament de urgență a sângerării	119 (36,2%)	45 (27,8%)

\*SAF= setul de analiză privind siguranța, toți copiii care au fost randomizați și cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de medicație de studiu

Profilul de eficacitate și siguranță al rivaroxabanului a fost în mare măsură similar între grupele de pacienți pediatrici cu TEV și grupele de pacienți adulți cu TVP/EP, cu toate acestea, proporția subiecților cu orice sângerare a fost mai mare în grupele de pacienți pediatrici cu TEV comparativ cu grupele de pacienți adulți cu TVP/PE.

#### *Tromboprofilaxia la pacienții pediatrici cu boală cardiacă congenită după Procedura Fontan*

Siguranța și eficacitatea rivaroxaban pentru tromboprofilaxia la 110 pacienții pediatrici cu boală cardiacă congenitală care au fost supuși procedurii Fontan cu 4 luni înainte de înrolare au fost evaluate într-un studiu clinic (UNIVERSE) prospectiv deschis, din 2 părți (partea B activ-controlată) în care rivaroxaban a fost utilizat pentru tromboprofilaxie timp de 12 luni comparativ cu acidul acetilsalicilic utilizat la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 8 ani cu fiziologie de ventricul unic congenital care au avut procedura Fontan. Pacienții au primit fie doze de rivaroxaban ajustate în funcție de greutatea corporală ([n=76], expuneri egale cu doza de 10 mg zilnic la adulți) fie acid acetilsalicilic ([n=34] aproximativ 5 mg/kg). Doza studiată în UNIVERSE pentru tromboprofilaxie a fost astfel mai mică și nu poate fi derivată din doza pediatrică aprobată pentru tratamentul TEV.

Au fost observate puține evenimente tromboembolice în studiul UNIVERSE (grupul cu rivaroxaban (1 [1,6%]) vs grupul cu acid acetilsalicilic (3 [8,8%])) și numărul de evenimente hemoragice a fost similar între brațele studiului cu 5 (7,8%) hemoragii relevante clinic (inclusive 1 majoră) în grupul cu rivaroxaban versus 3 (8,8%; dintre care niciuna majoră) în grupul cu acid acetilsalicilic.

### Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc crescut

Într-un studiu sponsorizat de un investigator, multicentric deschis, randomizat, cu evaluare mascată a obiectivului final, rivaroxaban a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc crescut de evenimente tromboembolice (pozitiv pentru toate cele 3 teste antifosfolipidice: lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I). Studiul a fost oprit prematur după includerea a 120 de pacienți, datorită unui număr mai mare de evenimente în rândul pacienților din brațul cu rivaroxaban. Urmărirea medie a fost de 569 de zile. 59 de pacienți au fost randomizați la rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) <50 ml/minut) și 61 la warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimentele tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați la rivaroxaban (4 atacuri ischemice și 3 infarcte miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați la warfarină. Sângerări majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Informațiile următoare se bazează pe datele obținute la adulți.

Rivaroxaban se absoarbe rapid, iar concentrațiile plasmatiche 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.

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 rivaroxaban 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.

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 rivaroxaban 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.

A fost demonstrată bioechivalența pentru forma farmaceutică de granule pentru suspensie orală în comparație cu comprimatul comercializat la doza de 10 mg în condiții de repaus alimentar, precum și pentru doza de 20 mg 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 gastrointestinal. 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 unei sonde nazogastrice, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al rivaroxaban, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile și pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

### *Copii și adolescenți*

Copiiilor li s-a administrat un comprimat de rivaroxaban sau suspensie orală în timpul hrănirii sau aportului alimentar sau imediat după și cu o porție obișnuită de lichid pentru a asigura administrarea fiabilă la copii. La fel ca la adulți, rivaroxabanul se absoarbe ușor după administrarea orală a unui comprimat sau sub formă de granule pentru forma farmaceutică de suspensie orală la copii. Nu s-a observat nicio diferență din punct de vedere al absorbției între comprimate și granule pentru forma farmaceutică de suspensie orală. Nu sunt

disponibile date de FC în urma administrării intravenoase la copii, astfel că nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută a rivaroxabanului la copii. S-a constatat o scădere a biodisponibilității relative pentru doze în creștere (în mg/kg de greutate corporală), sugerând limitări de absorbție pentru dozele mai crescute, chiar și atunci când se administrează împreună cu alimente.

Rivaroxaban suspensie orală trebuie luat în timpul hrănirii sau cu alimente (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

La om, legarea de proteinele plasmatică la adulți 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.

### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date privind legarea la proteinele plasmatică a rivaroxabanului, specifice copiilor. Nu sunt disponibile date de FC după administrarea rivaroxabanului la copii.  $V_{se}$  estimat prin modelare FC populațională la copii (interval de vârstă 0 până la < 18 ani) după administrarea orală a rivaroxabanului depinde de greutatea corporală și poate fi descris cu o funcție alometrică, cu o medie de 113 l pentru un subiect cu o greutate corporală de 82,8 kg.

### Metabolizare și eliminare

La adulți, 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 drept 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.

### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date specifice pentru metabolizare. Nu sunt disponibile date de FC după administrarea intravenoasă a rivaroxabanului la copii. CL estimat prin intermediul modelării FC populaționale la copii (interval de vârstă 0 până la < 18 ani) în urma administrării orale a rivaroxabanului depinde de greutatea corporală și poate fi descris cu o funcție alometrică, cu o medie de 8 l/oră pentru un subiect cu greutatea corporală de 82,8 kg. Valorile mediei geometrice pentru timpii de înjumătățire ( $t_{1/2}$ ) pentru dispoziție, estimați prin intermediul modelării FC populaționale scad odată cu scăderea în vârstă și au variat de la 4,2 ore la adolescenți la aproximativ 3 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, până la 1,9 ore și 1,6 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 0,5 și < 2 ani și respectiv mai puțin de 0,5 ani.

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

Nu sunt disponibile date clinice privind copiii cu insuficiență hepatică. La adulți, 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.

Rivaroxaban 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*

Nu sunt disponibile date clinice provenite de la copii cu vârsta de 1 an sau peste cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară  $< 50$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) sau de la copii cu vârsta mai mică de 1 an cu rezultate ale creatininei serice peste percentila 97,5 (vezi pct. 4.4).

La adulți 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/minut), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) și severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut), 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/minut. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca rivaroxaban să fie dializabil.

#### *Sex*

La adulți nu au existat diferențe farmacocinetice și farmacodinamice relevante din punct de vedere clinic între pacienții de sex feminin și cei de sex masculin. O analiză exploratorie nu a indicat nicio diferență relevantă din punctul de vedere al expunerii la rivaroxaban între copiii de sex masculin și feminin.

#### *Greutate corporală diferită*

La adulți, 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%). La copii, dozele de rivaroxaban se stabilesc pe baza greutății corporale. O analiză exploratorie nu a indicat niciun impact relevant al statusului subponderal sau de obezitate asupra expunerii la rivaroxaban la copii.

#### *Diferențe interetnice*

La adulți 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 farmacodinamica rivaroxabanului.

O analiză exploratorie nu a indicat diferențe interetnice relevante ale expunerii la rivaroxaban în rândul copiilor japonezi, chinezi sau asiatici din afara Japoniei și Chinei în comparație cu populația generală de copii și adolescenți, respectivă.

#### Date de farmacocinetică la pacienți

La pacienții pediatrici cu TEV acut, cărora li se administrează rivaroxaban ajustat pe baza greutății corporale, ducând la o expunere similară cu cea de la pacienții adulți cu TVP cărora li s-a administrat o doză zilnică de 20 mg o dată pe zi, mediile geometrice ale concentrațiilor (interval 90%) la intervale între momentele de recoltare reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în cadrul intervalului de administrare a dozelor sunt rezumate în Tabelul 8.

**Tabelul 8: Parametrii statistici rezumativi (media geometrică (interval de 90%)) ai concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban la starea de echilibru (micrograme/l) în funcție de schema de administrare și vârstă**

<b>Intervale de timp</b>								
<b>O dată pe zi</b>	<b>N</b>	<b>12 -&lt;18 ani</b>	<b>N</b>	<b>6 -&lt;12 ani</b>				
2,5-4 ore post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 ore post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
<b>De două ori pe zi</b>	<b>N</b>	<b>6 -&lt;12 ani</b>	<b>N</b>	<b>2 -&lt;6 ani</b>	<b>N</b>	<b>0,5 -&lt;2 ani</b>		
2,5-4 ore post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	NC		
10-16 ore post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (NC-NC)		
<b>De trei ori pe zi</b>	<b>N</b>	<b>2 -&lt;6 ani</b>	<b>N</b>	<b>Naștere -&lt;2 ani</b>	<b>N</b>	<b>0,5 -&lt;2 ani</b>	<b>N</b>	<b>Naștere -&lt;0,5 ani</b>
0,5-3 ore post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 ore post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

NC = nu s-a calculat

Valorile situate sub limita de cuantificare (LLOQ) au fost înlocuite cu 1/2 LLOQ pentru calculul parametrilor statistici (LLOQ = 0,5 micrograme/l).

#### Raport farmacocinetică/ farmacodinamie

Raportul farmacocinetică/ farmacodinamie (FC/FD) între concentrația plasmatice 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 mcg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II și III au corespuns datelelor stabilite la subiecții sănătoși.

### **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.

Rivaroxabanul a fost testat la șobolani tineri pe o durată a tratamentului de până la 3 luni, începând cu ziua postnatală 4 arătând o creștere a hemoragiei peri-insulare fără legătură cu doza. Nu s-au observat dovezi de toxicitate specifică la nivel de organ țintă.



## 6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Acid citric anhidru (E 330)

Hipromeloză (2910)

Manitol (E 421)

Celuloză microcristalină și carmeloză sodică

Benzoat de sodiu (E 211)

Sucraloză (E 955)

Gumă de xantan (E 415)

Aromă dulce și cremoasă: substanțe aromatizante, maltodextrină (porumb), propilenglicol (E 1520) și gumă Acacia (E 414).

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire, suspensia este stabilă timp de 14 zile.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se congela.

A se păstra în poziție verticală după reconstituire.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Xarelto 1 mg/ml granule pentru suspensie orală este ambalat într-o cutie conținând:

- o Pentru copii cu greutate **mai mică de 4 kg**:
  - 2,625 g granule, corespunzând la 51,7 mg rivaroxaban, în 1 flacon din sticlă brună de 100 ml, închis cu capac cu filet securizat pentru copii
  - 2 seringi albastre de 1 ml cu gradații marcate la 0,1 ml
  - 1 adaptor pentru flacoane și seringi albastre
  - 1 seringă de apă de 50 ml cu gradații marcate la 1 ml

sau

- o Pentru copii cu greutatea **de 4 kg și peste**:
  - 5,25 g granule, corespunzând la 103,4 mg rivaroxaban, în 1 flacon din sticlă brună de 250 ml, închis cu capac cu filet securizat pentru copii
  - 2 seringi albastre de 5 ml cu gradații marcate la 0,2 ml
  - 2 seringi albastre de 10 ml cu gradații marcate la 0,5 ml
  - 1 adaptor pentru flacoane și seringi albastre
  - 1 seringă de apă de 100 ml cu gradații marcate la 2 ml

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

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### Suspensie

Înainte de administrare, granulele trebuie introduse în suspensie omogenă cu apă plată (necarbogazoasă) furnizând o concentrație finală de 1 mg/ml.

Cantitatea de apă care trebuie utilizată este:

- 50 ml pentru flaconul de 100 ml care conține 2,625 granule
- 100 ml pentru flaconul de 250 ml care conține 5,25 granule

Flaconul trebuie agitat timp de 60 de secunde după reconstituire sau timp de 10 secunde înainte de fiecare doză. După reconstituire, medicamentul este o suspensie albă până la aproape albă.

Pentru administrarea dozei după reconstituire, sunt furnizate seringile albastre (1ml, 5 ml sau 10 ml) (vezi pct. 4.2, Tabel 1).

Detalii complete privind prepararea și administrarea suspensiei orale pot fi găsite în Instrucțiunile de utilizare furnizate împreună cu medicamentul sau într-un materialul educațional video care poate fi accesat prin codul QR afișat pe cardul de avertizare al pacientului, care este, de asemenea furnizat împreună cu medicamentul.

Suspensia poate fi administrată printr-o sondă nazogastrică sau de alimentare gastrică. Trebuie confirmată plasarea gastrică a sondei înainte de administrarea Xarelto. Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării substanței active, administrarea rivaroxabanului distal față de stomac trebuie evitată, deoarece poate duce la absorbție redusă și, prin urmare, expunere redusă la substanța activă. După administrare, sonda de alimentare trebuie irigată cu apă. Aceasta trebuie urmată imediat de hrănire nazogastrică sau gastrică.

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

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

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

EU/1/08/472/050-051

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

Data primei autorizări: 30 Septembrie 2008  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Mai 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **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

Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Germania

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 (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS 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)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență suplimentare detaliate în PRM aprobat și prezentat în modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR 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 criteriu de evaluare 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 educațional, 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]
- Cardul de Avertizare al Pacientului (Xarelto granule pentru suspensie orală) [Text inclus în Anexa III]

Deținătorul Autorizației 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
- Îndrumări cu privire la trecerea la, sau de la tratamentul cu rivaroxaban
- Necesitatea de a lua comprimatele 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 comprimatele 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.
- Că toți părinții/cei care îngrijesc pacienții pediatrici și toți pacienții pediatrici, cărora li s-a administrat Xarelto granule pentru suspensie orală trebuie să primească sfaturi cu privire la:
  - reconstituirea și dozarea suspensiei orale

Deținătorul Autorizației 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.

Pentru a asigura reconstituirea și manipularea Xarelto granule pentru suspensie orală, un material video de instruire pentru personalul medical care furnizează îngrijire și cei care îngrijesc pacientul va fi pus la dispoziție electronic de către DAPP pe site-ul companiei (conform cerințelor locale). DAPP trebuie să trimită înștiințări către potențialii prescripători în conformitate cu planul de comunicare agreat cu autoritatea națională competentă, furnizând detalii referitoare la locația videoclipului de instruire, necesitatea instruirii și a materialului de instruire.

**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 rivaroxaban 2,5 mg.

**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  
30 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

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/026	28 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/027	56 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/028	60 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/029	98 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/030	168 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/031	196 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/032	10 x 1 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/033	100 x 1 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/035	30 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/041	20 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/047	14 comprimate filmate	(blistere din PVC/PVDC/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 rivaroxaban 2,5 mg.

**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**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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 rivaroxaban 2,5 mg.

**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**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**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**

Lu  
Ma  
Mi  
Jo  
Vi  
Sb  
Du

*soarele ca simbol*

*luna ca simbol*

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI ETICHETĂ DE FLACON DIN PEÎD 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 rivaroxaban 2,5 mg.

**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**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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/1/08/472/046 100 comprimate filmate (flacon PEÎD)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală. (aplicabil doar pentru eticheta de flacon, nu este aplicabil pentru cutie)

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 2,5 mg (aplicabil doar pentru cutie, nu este aplicabil pentru eticheta de flacon)

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. (aplicabil doar pentru cutie, nu este aplicabil pentru eticheta de flacon)

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC (aplicabil doar pentru cutie, nu este aplicabil pentru eticheta de flacon)  
SN (aplicabil doar pentru cutie, nu este aplicabil pentru eticheta de flacon)  
NN (aplicabil doar pentru cutie, nu este aplicabil pentru eticheta de flacon)

**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  
14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
10 x 1 comprimate filmate  
100 x 1 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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	(blister din PVC/PVDC/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/002	10 comprimate filmate	(blister din PVC/PVDC/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/003	30 comprimate filmate	(blister din PVC/PVDC/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/004	100 x 1 comprimate filmate	(blister din PVC/PVDC/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/005	5 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/006	10 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/007	30 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/008	100 x 1 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/009	10 x 1 comprimate filmate	(blister din PVC/PVDC/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/010	10 x 1 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/042	14 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/043	28 comprimate filmate	(blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/044	98 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 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 rivaroxaban 10 mg.

**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**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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 rivaroxaban 10 mg.

**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**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

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

**BLISTER CU 10 COMPRIMATE 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**

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

**BLISTER CU 14 COMPRIMATE 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**

Lu  
Ma  
Mi  
Jo  
Vi  
Sb  
Du

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI ETICHETA PENTRU FLACON DIN PEÎD 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**

100 comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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/1/08/472/045      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 eticheta flaconului, nu se aplică pentru cutie)

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 10 mg (aplicabil numai pentru cutie, nu se aplică pentru eticheta flaconului)

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. (aplicabil numai pentru cutie, nu se aplică pentru eticheta flaconului)

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC (aplicabil numai pentru cutie, nu se aplică pentru eticheta flaconului)  
SN (aplicabil numai pentru cutie, nu se aplică pentru eticheta flaconului)  
NN (aplicabil numai pentru cutie, nu se aplică pentru eticheta flaconului)

**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**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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/1/08/472/011	14 comprimate filmate (blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/012	28 comprimate filmate (blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/013	42 comprimate filmate (blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/014	98 comprimate filmate (blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/015	10 x 1 comprimate filmate (blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/016	100 x 1 comprimate filmate (blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/038	10 comprimate filmate (blister din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/048	14 comprimate filmate (blister din PVC/PVDC/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 rivaroxaban 15 mg.

**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**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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/1/08/472/023 100 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 rivaroxaban 15 mg.

**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**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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/1/08/472/023 100 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**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**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**

Lu  
Ma  
Mi  
Jo  
Vi  
Sb  
Du

**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 rivaroxaban 15 mg.

**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**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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/1/08/472/036 100 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**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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/1/08/472/017	14 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/018	28 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/019	98 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/020	10 x 1 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/021	100 x 1 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/039	10 comprimate filmate	(blistere din PP/folie de aluminiu)
EU/1/08/472/049	14 comprimate filmate	(blistere din PVC/PVDC/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 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 rivaroxaban 20 mg.

**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**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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 rivaroxaban 20 mg.

**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**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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/fole 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**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**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**

Lu  
Ma  
Mi  
Jo  
Vi  
Sb  
Du

**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 rivaroxaban 20 mg.

**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**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**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/1/08/472/037 100 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 rivaroxaban 15 mg.  
Fiecare comprimat filmat maro-roșu pentru săptămâna 4 conține rivaroxaban 20 mg.

### **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 rivaroxaban 15 mg  
7 comprimate filmate conținând rivaroxaban 20 mg

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

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.

### **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 rivaroxaban 15 mg.  
Fiecare comprimat filmat maro-roșu pentru săptămâna 4 conține rivaroxaban 20 mg.

### 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 rivaroxaban 15 mg  
7 comprimate filmate conținând rivaroxaban 20 mg

### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

Pachet de Inițiere a terapiei

Acest pachet de inițiere a terapiei este doar pentru primele 4 săptămâni de terapie

*Partea din față și din spate*

#### 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 dimineata 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.

Discutați cu

A se administra împreună cu alimente.



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****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**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**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE PENTRU FLACON DIN STICLĂ 100 ML (GRANULE) (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 1 mg/ml granule pentru suspensie orală  
rivaroxaban  
Pentru copii cu greutatea mai mică de 4 kg

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Granulele conțin rivaroxaban 19,69 mg per gram.  
Flaconul din sticlă conține rivaroxaban 51,7 mg.  
După reconstituire, suspensia orală conține rivaroxaban 1 mg per ml.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține benzoat de sodiu (E 211). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule pentru suspensie orală

Flaconul conține granule de 2,625 g care se introduc în suspensie în 50 ml apă.

1 flacon 100 ml  
1 seringă de apă de 50 ml  
2 seringi albastre de 1 ml  
1 adaptor

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Vă rugăm să cereți farmacistului sau medicului să completeze următoarele date:

Greutatea corporală a copilului:           kg

Doza pentru copil:                           ml

Această doză se va administra copilului de trei ori pe zi

**Agitați după preparare timp de cel puțin 60 secunde.**

**Agitați înainte de fiecare utilizare timp de cel puțin 10 secunde.**



Administrare orală numai după reconstituire.  
A se citi prospectul și Instrucțiunile de utilizare 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

După reconstituire, suspensia este stabilă timp de 14 zile.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se congela. A se păstra în poziție verticală după reconstituire.

**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/1/08/472/050

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 1 mg/ml

**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 ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETĂ PENTRU FLACON DIN STICLĂ 100 ML (GRANULE) (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 1 mg/ml granule pentru suspensie orală  
rivaroxaban

Pentru copii cu greutatea mai mică de 4 kg

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Granulele conțin rivaroxaban 19,69 mg per gram.

Flaconul din sticlă conține rivaroxaban 51,7 mg.

După reconstituire, suspensia orală conține rivaroxaban 1 mg per ml.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține benzoat de sodiu (E 211). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule pentru suspensie orală

2,625 g granule care se introduc în suspensie în 50 ml apă.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

**Agitați după preparare timp de cel puțin 60 secunde.**

**Agitați înainte de fiecare utilizare timp de cel puțin 10 secunde.**



Administrare orală numai după reconstituire.

A se citi prospectul și Instrucțiunile de utilizare 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**

Data de expirare (= data preparării + 14 zile):

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se congela. A se păstra în poziție verticală după reconstituire.

**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/1/08/472/050

**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**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE PENTRU FLACON DIN STICLĂ 250 ML (GRANULE) (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 1 mg/ml granule pentru suspensie orală  
rivaroxaban  
Pentru copii cu greutatea de 4 kg și peste.

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Granulele conțin rivaroxaban 19,69 mg per gram.  
Flaconul din sticlă conține rivaroxaban 103,4 mg.  
După reconstituire, suspensia orală conține rivaroxaban 1 mg per ml.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține benzoat de sodiu (E 211). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule pentru suspensie orală

Flaconul conține granule de 5,25 g care se introduc în suspensie în 100 ml apă.

1 flacon 250 ml  
1 seringă de apă de 100 ml  
2 seringi albastre de 5 ml  
2 seringi albastre de 10 ml  
1 adaptor

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Vă rugăm să cereți farmacistului sau medicului să completeze următoarele date:

Greutatea corporală a copilului:           kg

Doza pentru copil:                           ml

Această doză se va administra copilului (bifați caseta):

- O dată pe zi  
 De două ori pe zi  
 De trei ori pe zi

**Agitați după preparare timp de cel puțin 60 secunde.**

**Agitați înainte de fiecare utilizare timp de cel puțin 10 secunde.**



Administrare orală numai după reconstituire.  
A se citi prospectul și Instrucțiunile de utilizare 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

După reconstituire, suspensia este stabilă timp de 14 zile.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se congela. A se păstra în poziție verticală după reconstituire.

**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/1/08/472/051

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xarelto 1 mg/ml

**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 ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETĂ PENTRU FLACON DIN STICLĂ 250 ML (GRANULE) (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xarelto 1 mg/ml granule pentru suspensie orală  
rivaroxaban

Pentru copii cu greutatea de 4 kg și peste.

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Granulele conțin rivaroxaban 19,69 mg per gram.

Flaconul din sticlă conține rivaroxaban 103,4 mg.

După reconstituire, suspensia orală conține rivaroxaban 1 mg per ml.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține benzoat de sodiu (E 211). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule pentru suspensie orală

5,25 g granule care se introduc în suspensie în 100 ml apă.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

**Agitați după preparare timp de cel puțin 60 secunde.**

**Agitați înainte de fiecare utilizare timp de cel puțin 10 secunde.**



Administrare orală numai după reconstituire.

A se citi prospectul și Instrucțiunile de utilizare 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**

Data de expirare (= data preparării + 14 zile):

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se congela. A se păstra în poziție verticală după reconstituire.

**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/1/08/472/051

**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**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**CARDUL DE AVERTIZARE AL PACIENTULUI**  
**[Xarelto 2,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg comprimate / pachet de inițiere a tratamentului]**

**Cardul de Avertizare al Pacientului**

Bayer (logo)

**Xarelto 2,5 mg** (a se bifa caseta pentru a marca doza prescrisă)

**Xarelto 10 mg** (a se bifa caseta pentru a marca doza prescrisă)

**Xarelto 15 mg** (a se bifa caseta pentru a marca doza prescrisă)

**Xarelto 20 mg** (a se bifa caseta pentru a marca doza prescrisă)

- ◆ **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:

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 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 brună, 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
  - 10 mg poate fi luat cu sau fără alimente
  - 15 mg trebuie luat împreună cu alimente
  - 20 mg trebuie luat împreună cu alimente



**CARDUL DE AVERTIZARE AL PACIENTULUI**  
**[Xarelto 1 mg/ml granule pentru suspensie orală]**

**Cardul de Avertizare al Pacientului**

Bayer (logo)

**Xarelto 1 mg/ml**  
**granule pentru suspensie orală**

**Informații pentru pacienți/cei care îngrijesc pacienții**

- ◆ **Păstrați acest card în permanență cu dumneavoastră**
- ◆ **Prezentați acest card fiecărui medic sau dentist înainte de tratament**

[Codul QR], [adresa web]

Urmăriți videoclipul educațional care arată cum se prepară și se administrează soluția orală.

**Pacientul care este sub tratament anticoagulant cu Xarelto (rivaroxaban):**

Numele:

Adresa:

Data nașterii:

Greutate:

Alte medicamente/ afecțiuni:

**În caz de urgență, vă rugăm să-l(o) înștiințați pe:**

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 solicite 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 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 brună, 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 1 mg/ml trebuie administrat/luat împreună cu hrănirea (lapte matern sau formulă) sau cu o masă.

Poate fi administrat prin sondă nazogastrică sau gastrică.

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Xarelto 2,5 mg comprimate filmate rivaroxaban

**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

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 nu vi se va administra de unul singur. Medicul dumneavoastră vă va spune să luați fie:

- acid acetilsalicilic sau
- acid acetilsalicilic plus clopidogrel sau ticlopidină.

sau

- ați fost diagnosticat cu risc crescut de apariție a unui cheag de sânge din cauza unei boli arteriale coronariene sau a unei boli arteriale periferice, care provoacă simptome.

Xarelto reduce riscul de apariție a cheagurilor de sânge (evenimente aterotrombotice) la adulți. Xarelto nu vi se va administra de unul singur. Medicul dumneavoastră vă va spune să luați acid acetilsalicilic.

În unele cazuri, dacă primiți Xarelto după o procedură de deschidere a arterei îngustate sau închise de la nivelul piciorului, pentru restabilirea fluxului de sânge, medicul dumneavoastră vă poate prescrie, de asemenea, clopidogrel pentru a-l lua în plus față de acidul acetilsalicilic, pentru o perioadă scurtă.

Xarelto conține substanța activă rivaroxaban și aparține unei clase de medicamente numite medicamente antitrombotice. Aceasta 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 pct. 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 boală arterială coronariană sau boală arterială periferică și ați avut anterior o sângerare în creier (accident vascular cerebral) sau dacă a existat un blocaj al arterelor mici care transportă sânge la țesuturile profunde din creier (accident vascular cerebral lacunar) sau dacă ați avut un cheag de sânge în creier (accident vascular cerebral ischemic, non-lacunar) în luna anterioară
- 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 pct. „Xarelto împreună cu alte medicamente”)
  - tulburări de sângerare
  - tensiune arterială foarte mare, 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) sau tumori localizate în stomac sau intestin sau în tractul genital sau urinar
  - 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 mai mică de 60 kg
  - dacă aveți boală coronariană cu insuficiență cardiacă simptomatică severă
- dacă aveți valvă protetică la nivelul inimii
- dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o tulburare a sistemului imunitar care provoacă un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge), spuneți medicului dumneavoastră care va decide dacă tratamentul ar putea fi schimbat.

**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 vi se efectueze o operație:**

- 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 injecție în coloana vertebrală (de exemplu, pentru anestezie epidurală sau spinală sau pentru reducerea durerii):
  - este foarte important să luați Xarelto înainte și după injecția 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 2,5 mg comprimate **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 fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), cu excepția cazului în care acestea se aplică numai pe piele
  - comprimate de ketoconazol (utilizate pentru tratarea sindromului Cushing - în care organismul produce un exces de cortizol)
  - unele medicamente pentru infecții bacteriene (de exemplu claritromicină, eritromicină)
  - 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, prasugrel și ticagrelor (vezi pct. „Atenționări și precauții”))
  - medicamente antiinflamatoare și calmante ale durerii (de exemplu naproxen sau acid acetilsalicilic)
  - dronedaronă, un medicament pentru tratamentul bătailor anormale ale inimii
  - unele medicamente pentru tratamentul depresiei (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN))

**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 vi 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 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 amețală (reacție adversă frecventă) sau leșin (reacție adversă mai puțin frecventă) (vezi pct. 4, „Reacții adverse posibile”). Nu trebuie să conduceți vehicule, să mergeți cu bicicleta, sau să folosiți instrumente sau utilaje dacă aveți aceste simptome.

### **Xarelto conține lactoză și sodiu**

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.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **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 unei sonde care ajunge în stomac.

Xarelto nu vi se va administra de unul singur.

Medicul dumneavoastră vă va spune să luați acid acetilsalicilic. Dacă vi se administrează Xarelto după un sindrom coronarian acut, medicul dumneavoastră vă poate spune să luați și clopidogrel sau ticlopidină. Dacă primiți Xarelto după o procedură de deschidere a arterei îngustate sau închise de la nivelul piciorului, pentru restabilirea fluxului de sânge, medicul dumneavoastră vă poate prescrie, de asemenea, clopidogrel pentru a-l lua în plus față de acidul acetilsalicilic, pentru o perioadă scurtă.

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 după un sindrom coronarian acut 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 vă va spune când să începeți tratamentul cu Xarelto dacă ați fost diagnosticat cu boală arterială coronariană sau cu boală arterială periferică.

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**

Luăți 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 infarct miocardic 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 pentru reducerea formării cheagurilor de sânge, 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.

### **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Semne de sângerare**

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului (simptomele pot include dureri de cap, slăbiciune pe o parte a corpului, vărsături, convulsii, scăderea nivelului de conștiență și rigiditatea gâtului. O urgență medicală gravă. Solicitați imediat asistență medicală!)
- 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

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

- **Semne de reacții grave la nivelul pielii**

- o erupție trecătoare severă care se răspândește, vezicule sau leziuni ale mucoaselor de exemplu, în gură sau la nivelul ochilor (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică).
- o reacție la medicament, care provoacă erupție trecătoare pe piele, febră, inflamație a organelor interne, anomalii ale sângelui și boli sistemice (sindromul DRESS).

Frecvența acestor reacții este foarte rară (până la 1 din 10000 persoane).

- **Semne de reacții alergice grave**

- umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului; dificultăți la înghițire; urticarie și dificultăți la respirație; scădere bruscă a tensiunii arteriale.

Frecvențele reacțiilor alergice grave sunt foarte rare (reacții de tip anafilactic, inclusiv șoc anafilactic; pot afecta până la 1 din 10000 persoane) și mai puțin frecvente (angioedem și edem alergic; pot afecta până la 1 din 100 persoane).

### **Lista generală a reacțiilor adverse posibile**

#### **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- scăderea numărului de celule roșii din sânge, care poate duce la paloarea pielii și poate determina slăbiciune sau senzația de lipsă de aer
- 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
- afectarea funcționării rinichilor (poate fi observată în testele realizate de către medicul dumneavoastră), febră
- durere de stomac, indigestie, greață sau vărsături, 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
- 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 (vezi mai sus, semne de sângerare)
- sângerarea la nivelul unei articulații, care cauzează durere și umflare
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite; trombocitele sunt celulele care ajută la coagularea sângelui)
- reacții alergice, inclusiv reacții alergice la nivelul pielii
- 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
- leșin
- stare de rău
- bătăi rapide ale inimii
- senzație de gură uscată
- urticarie

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- sângerare la nivelul unui mușchi
- colestază (scădere a fluxului biliar), hepatită inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamare a ficatului, inclusiv leziuni ale ficatului)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- umflături localizate
- 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)

- insuficiență renală după o sângerare severă,
- 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).

**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 sau flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### Comprimare zdrobite

Comprimatele zdrobite sunt stabile în apă și piure de mere timp de până la 4 ore.

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 (2910), laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu. Vezi pct. 2 „Xarelto conține lactoză și sodiu”.  
Film: macrogol (3350), hipromeloză (2910), dioxid de titan (E 171), oxid galben de fer (E 172).

### **Cum arată Xarelto și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Xarelto 2,5 mg sunt de culoare galben-deschis, rotunde, biconvexe și imprimate transversal cu sigla 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,
- în blistere doză unitară în cutii a 10 x 1 sau 100 x 1 sau,
- în ambalaje multiple conținând 10 cutii, fiecare având 10 x 1 comprimate filmate sau,
- în flacoane cu 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**

Fabricantul poate fi identificat după numărul de lot tipărit pe capacul lateral al cutiei:

- Dacă primul și al doilea caracter sunt BX, fabricantul este  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania
- Dacă primul și al doilea caracter sunt IT, fabricantul este  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italia
- Dacă primul și al doilea caracter sunt BT, fabricantul este  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Germania

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)2-424 72 80

**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 1 216 3300

**Ísland**

Icerpharma 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)21-529 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 (Northern Ireland)**

Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Xarelto 10 mg comprimate filmate rivaroxaban

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament 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 substanță activă și este utilizat la adulți pentru

- a preveni formarea cheagurilor de sânge în vene, după o operație de înlocuire a șoldului sau a 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.
- 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 unei clase 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 pct. 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
  - tensiune arterială foarte mare, 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) sau tumori localizate în stomac sau intestin sau în tractul genital sau urinar
  - 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 valvă protetică la nivelul inimii
- dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o tulburare a sistemului imunitar care provoacă un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge), spuneți medicului dumneavoastră care va decide dacă tratamentul ar putea fi schimbat.
- 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 vi se efectueze o operație:**

- este foarte important să luați Xarelto înainte și după operație exact în momentul în care vi s-a spus de către medicul dumneavoastră.
- 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 10 mg comprimate **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 fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), cu excepția cazului în care acestea se aplică numai pe piele
- comprimate de ketoconazol (utilizate pentru tratarea sindromului Cushing - în care organismul produce un exces de cortizol)
- unele medicamente pentru infecții bacteriene (de exemplu claritromicină, eritromicină)
- 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
- unele medicamente pentru tratamentul depresiei (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN))

**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 amețea (reacție adversă frecventă) sau leșin (reacție adversă mai puțin frecventă) (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Nu trebuie să conduceți vehicule, să mergeți cu bicicleta sau să folosiți instrumente sau utilaje dacă aveți aceste simptome.

### **Xarelto conține lactoză și sodiu**

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.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **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 vene, după o operație de înlocuire a șoldului sau a genunchiului,

Doza recomandată este de un comprimat de Xarelto 10 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, După cel puțin 6 luni de tratament pentru cheagurile de sânge, doza recomandată este fie de un comprimat de 10 mg o dată pe zi, fie de un comprimat de 20 mg o dată pe zi. Medicul dumneavoastră v-a prescris Xarelto 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 unei sonde care ajunge în stomac.

### **Când trebuie să luați Xarelto**

Luați comprimatul zilnic, 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.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

Pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge în vene, după o operație de înlocuire a șoldului sau a genunchiului:

Luați primul comprimat la 6 - 10 ore după operație.

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 pentru reducerea formării cheagurilor de sânge, 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.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

• **Semne de sângerare**

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului (simptomele pot include dureri de cap, slăbiciune pe o parte a corpului, vărsături, convulsii, scăderea nivelului de conștiență și rigiditatea gâtului. O urgență medicală gravă. Solicitați imediat asistență medicală!)
- 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

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

• **Semne de reacții grave la nivelul pielii**

- o erupție trecătoare severă care se răspândește, vezicule sau leziuni ale mucoaselor de exemplu, în gură sau la nivelul ochilor (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică).
- o reacție la medicament, care provoacă erupție trecătoare pe piele, febră, inflamație a organelor interne, anomalii ale sângelui și boli sistemice (sindromul DRESS).

Frecvența acestor reacții este foarte rară (până la 1 din 10000 persoane).

• **Semne de reacții alergice grave**

- umflarea feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului; dificultăți la înghițire; urticarie și dificultăți la respirație; scădere bruscă a tensiunii arteriale.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt foarte rare (reacții de tip anafilactic, inclusiv șoc anafilactic; pot afecta până la 1 din 10000 persoane) și mai puțin frecvente (angioedem și edem alergic; pot afecta până la 1 din 100 persoane).

**Lista generală a reacțiilor adverse posibile**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- scăderea numărului de celule roșii din sânge, care poate duce la paloarea pielii și poate determina slăbiciune sau senzația de lipsă de aer
- 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
- afectarea funcționării rinichilor (poate fi observată în testele realizate de către medicul dumneavoastră),
- febră
- durere de stomac, indigestie, greață sau vărsături, 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
- 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 (vezi mai sus, semne de sângerare)
- sângerarea la nivelul unei articulații, care cauzează durere și umflare
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite; trombocitele sunt celule care ajută la coagularea sângelui)
- reacții alergice, inclusiv reacții alergice la nivelul pielii
- 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
- leșin
- bătăi rapide ale inimii
- stare de rău



- senzație de gură uscată
- urticarie

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- sângerare la nivelul unui mușchi
- colestază (scăderea fluxului biliar), hepatită inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamarea ficatului, inclusiv leziuni ale ficatului)
- 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)

- insuficiență renală după o sângerare severă:
- 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)

### **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 sau flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### Comprimate zdrobite

Comprimatele zdrobite sunt stabile în apă și piure de mere timp de până la 4 ore.

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 (2910), laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu. Vezi pct. 2 „Xarelto conține lactoză și sodiu”.  
Filmul comprimatului: macrogol (3350), hipromeloză (2910), 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 imprimare transversal cu sigla BAYER pe una din fețe și cu „10” și un triunghi pe cealaltă față.

Ele sunt disponibile

- în cutii cu blistere conținând 5, 10, 14, 28, 30 sau 98 comprimate filmate sau
- în blistere doză unitară în cutii a 10 x 1 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**

Fabricantul poate fi identificat după numărul de lot tipărit pe capacul lateral al cutiei:

- Dacă primul și al doilea caracter sunt BX, fabricantul este  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania
- Dacă primul și al doilea caracter sunt IT, fabricantul este  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italia
- Dacă primul și al doilea caracter sunt BT, fabricantul este  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Germania

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)2-424 72 80

**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 1 216 3300

**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)21-529 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 (Northern Ireland)**

Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Xarelto 15 mg comprimate filmate**  
**Xarelto 20 mg comprimate filmate**  
rivaroxaban

**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 substanță activă.

Xarelto 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 este utilizat la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani, cu o greutate corporală de 30 kg sau peste pentru:

- a trata cheagurile de sânge și a preveni reapariția cheagurilor de sânge pe vene sau vasele de sânge din plămâni, după tratamentul inițial de cel puțin 5 zile cu medicamente injectabile utilizate pentru tratarea cheagurilor de sânge.

Xarelto aparține unei clase 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 pct. 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 pentru adulți și boală de rinichi moderată sau severă pentru copii și adolescenți, 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
  - tensiune arterială foarte mare, 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) sau tumori localizate în stomac sau intestin sau în tractul genital sau urinar
  - 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 știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o tulburare a sistemului imunitar care provoacă un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge), spuneți medicului dumneavoastră care va decide dacă tratamentul ar putea fi schimbat.
- 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 vi se efectueze o operație

- 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 comprimate **nu este recomandat la copii cu o greutate corporală sub 30 kg.**

Informațiile privind utilizarea Xarelto la copii și adolescenți în indicațiile pentru adulți 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 fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), cu excepția cazului în care acestea se aplică numai pe piele
  - comprimate de ketoconazol (utilizate pentru tratarea sindromului Cushing - în care organismul produce un exces de cortizol)
  - unele medicamente pentru infecții bacteriene (de exemplu claritromicină, eritromicină)
  - 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 bătăilor anormale ale inimii
  - unele medicamente pentru tratamentul depresiei (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN))

**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 amețeală (reacție adversă frecventă) sau leșin (reacție adversă mai puțin frecventă) (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Nu trebuie să conduceți vehicule, să mergeți cu bicicleta sau să folosiți instrumente sau utilaje dacă aveți aceste simptome.

### **Xarelto conține lactoză și sodiu**

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.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

### **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.

Trebuie să luați Xarelto în timpul mesei.

Înghițiți comprimatul(ele), de preferință cu apă.

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 unei sonde care ajunge în stomac.

### **Cât Xarelto trebuie să utilizați**

#### **• Adulți**

- 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 Xarelto 20 mg o dată pe zi.  
Dacă aveți probleme la rinichi, doza poate fi redusă la un comprimat de Xarelto 15 mg o dată pe zi.

Dacă aveți nevoie de o procedură care tratează vasele de sânge blocate de la nivelul inimii (denumită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent), există dovezi limitate pentru reducerea dozei la un comprimat de Xarelto 15 mg o dată pe zi (sau un comprimat de Xarelto 10 mg o dată pe zi dacă aveți probleme cu rinichii), în asociere cu un medicament antiplachetar, cum ar fi clopidogrel.

- 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 Xarelto 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. Pentru tratamentul după cele 3 săptămâni, doza recomandată este de un comprimat de Xarelto 20 mg o dată pe zi.  
După cel puțin 6 luni de tratament pentru cheagurile de sânge, medicul dumneavoastră poate decide să continue tratamentul fie cu un comprimat de 10 mg o dată pe zi, fie cu un comprimat de 20 mg o dată pe zi.  
Dacă aveți probleme la rinichi și luați un comprimat de Xarelto 20 mg o dată pe zi, medicul dumneavoastră poate decide să reducă doza de tratament după 3 săptămâni la un comprimat de Xarelto 15 mg o dată pe zi dacă riscul de sângerare este mai mare decât riscul de a avea un alt cheag de sânge.

#### **• Copii și adolescenți**

Doza de Xarelto depinde de greutatea corporală și va fi calculată de medic.

- Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu **greutatea corporală cuprinsă între 30 kg și mai puțin de 50 kg** este de un comprimat **Xarelto 15 mg** o dată pe zi.
- Doza recomandată pentru copiii și adolescenții cu **o greutate corporală de 50 kg sau peste** este de un comprimat **Xarelto 20 mg** o dată pe zi.

Luați fiecare doză de Xarelto cu o băutură (cum ar fi, apă sau suc) în timpul unei mese. Luați comprimatele în fiecare zi la aproximativ aceeași oră. Luați în considerare configurarea unei alarme care să vă reamintească.

Pentru părinți sau persoana care îngrijește copilul: vă rugăm să supravegheați copilul pentru a vă asigura că întreaga doză este luată.

Având în vedere că doza de Xarelto se bazează pe greutatea corporală, este important să participați la vizitele programate la medic, deoarece poate fi necesar ca doza să fie ajustată pe măsură ce se modifică greutatea.

**Nu ajustați niciodată doza de Xarelto singur.** Medicul va ajusta doza dacă este necesar.

Nu divizați comprimatul în încercarea de furniza o fracțiune de doză de comprimat. Dacă este necesară o doză mai mică, vă rugăm să utilizați forma farmaceutică alternativă de Xarelto granule pentru suspensie orală.

Pentru copiii și adolescenții care nu pot înghiți comprimate întregi, vă rugăm să utilizați Xarelto granule pentru suspensie orală.

Dacă nu este disponibilă suspensia orală, puteți zdrobi comprimatul Xarelto și amesteca cu apă sau piure de mere imediat înaintea administrării. Mâncăți alimente după ce ați luat acest amestec. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate administra, de asemenea, comprimatul Xarelto zdrobit printr-o sondă stomacală.

### **Dacă scuipați doza sau aveți vărsături**

- la mai puțin de 30 minute după ce ați luat Xarelto, luați o doză nouă.
- la mai mult de 30 minute după ce ați luat Xarelto, **nu luați** o doză nouă. În acest caz, luați următoarea doză de Xarelto la ora obișnuită.

Contactați medicul dacă scuipați doza sau aveți vărsături repetat după ce luați Xarelto.

### **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 uitați să luați Xarelto**

- Adulți, copii și adolescenți:

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.

- Adulți:

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 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 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 pentru reducerea formării cheagurilor de sânge, 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.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul observați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Semne de sângerare**

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului (simptomele pot include dureri de cap, slăbiciune pe o parte a corpului, vărsături, convulsii, scăderea nivelului de conștiență și rigiditatea gâtului. O urgență medicală gravă. Solicitați imediat asistență medicală!)
- 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

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

- **Semne de reacții grave la nivelul pielii**

- o erupție trecătoare severă care se răspândește, vezicule sau leziuni ale mucoaselor de exemplu, în gură sau la nivelul ochilor (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică).
- o reacție la medicament, care provoacă erupție trecătoare pe piele, febră, inflamație a organelor interne, anomalii ale sângelui și boli sistemice (sindromul DRESS).

Frecvența acestor reacții este foarte rară (până la 1 din 10000 persoane).

- **Semne de reacții alergice grave:**

- umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului; dificultăți la înghițire; urticarie și dificultăți la respirație; scădere bruscă a tensiunii arteriale.

Frecvențele reacțiilor adverse alergice sunt foarte rare (reacții de tip anafilactic, inclusiv șoc anafilactic; pot afecta până la 1 din 10000 persoane) și mai puțin frecvente (angioedem și edem alergic; pot afecta până la 1 din 100 persoane).

#### **Lista generală a reacțiilor adverse posibile constatate la adulți, copii și adolescenți**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- scăderea numărului de celule roșii din sânge, care poate duce la paloarea pielii și poate determina slăbiciune sau senzația de lipsă de aer
- 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
- afectarea funcționării rinichilor (poate fi observată în testele realizate de către medicul dumneavoastră),
- febră
- durere de stomac, indigestie, greață sau vărsături, 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
- 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 (vezi mai sus, semne de sângerare)
- sângerarea la nivelul unei articulații, care cauzează durere și umflare
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite; trombocitele sunt celule care ajută la coagularea sângelui)
- reacții alergice, inclusiv reacții alergice la nivelul pielii
- 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
- leșin
- stare generală de rău
- bătăi rapide ale inimii
- senzație de gură uscată
- urticarie.

#### **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- sângerare la nivelul unui mușchi
- colestază (scăderea fluxului biliar), hepatită inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamarea ficatului, inclusiv leziuni ale ficatului)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter),
- umflături localizate
- 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)

- insuficiență renală după o sângerare severă,
- 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).

#### **Reacții adverse la copii și adolescenți**

În general, reacțiile adverse observate la copiii și adolescenții tratați cu Xarelto au fost similare ca tip cu cele observate la adulți și au fost în principal ușoare până la moderate ca severitate.

Reacțiile adverse care au fost observate mai des la copii și adolescenți:

#### **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- febră
- sângerare nazală
- vărsături

#### **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- bătăi crescute ale inimii
- analize de sânge care pot indica o creștere a bilirubinei (pigment biliar)
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite, care sunt globule care ajută la coagularea sângelui)
- sângerare menstruală crescută

#### **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- analizele de sânge pot indica o creștere a unei subcategorii a bilirubinei (bilirubina directă, pigment biliar)

#### **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 sau flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### Comprimate zdrobite

Comprimatele zdrobite sunt stabile în apă sau piure de mere timp de până la 4 ore.

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 (2910), laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu. Vezi pct. 2 „Xarelto conține lactoză și sodiu”.  
Filmul comprimatului: macrogol (3350), hipromeloză (2910), dioxid de titan (E 171), oxid roșu de fer (E 172).

### Cum arată Xarelto și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Xarelto 15 mg sunt de culoare roșie, rotunde, biconvexe și imprimate transversal cu sigla 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 filmate sau
- în blistere doză unitară în cutii a 10 x 1 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 sigla 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 filmate sau
- în 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 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**

Fabricantul poate fi identificat după numărul de lot tipărit pe capacul lateral al cutiei:

- Dacă primul și al doilea caracter sunt BX, fabricantul este  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania
- Dacă primul și al doilea caracter sunt IT, fabricantul este  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italia
- Dacă primul și al doilea caracter sunt BT, fabricantul este  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Germania

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)2-424-72-80

**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 1 216 3300

**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)21-529 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 (Northern Ireland)**

Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Xarelto 15 mg comprimate filmate**

**Xarelto 20 mg comprimate filmate**

### Tratament de Inițiere a terapiei

Nu este destinat administrării la copii  
rivaroxaban

**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 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 unei clase 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 pct. 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 în 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
  - tensiune arterială foarte mare, 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) sau tumori localizate în stomac sau intestin sau în tractul genital sau urinar
  - 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 știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o tulburare a sistemului imunitar care provoacă un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge), spuneți medicului dumneavoastră care va decide dacă tratamentul ar putea fi schimbat
- 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 vi se efectueze o operație

- 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 pachet de inițiere a terapiei **nu este recomandat la pacienții cu vârsta sub 18 ani** deoarece este conceput în mod specific pentru inițierea tratamentului la pacienții adulți și nu este adecvat pentru utilizare la copii și adolescenți.

### 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 fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), cu excepția cazului în care acestea se aplică numai pe piele
  - comprimate de ketoconazol (utilizate pentru tratarea sindromului Cushing - în care organismul produce un exces de cortizol)
  - unele medicamente pentru infecții bacteriene (de exemplu claritromicină, eritromicină)
  - 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 bățăilor anormale ale inimii
  - unele medicamente pentru tratamentul depresiei (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN))

**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 amețea (reacție adversă frecventă) sau leșin (reacție adversă mai puțin frecventă) (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Nu trebuie să conduceți vehicule, să mergeți cu bicicleta sau să folosiți instrumente sau utilaje dacă aveți aceste simptome.

### **Xarelto conține lactoză și sodiu**

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.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **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.

Trebuie să luați Xarelto în timpul mesei.

Înghițiți comprimatul(ele), de preferință cu apă.



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 unei sonde care ajunge în stomac.

### **Cât Xarelto trebuie să utilizați**

Doza recomandată este de un comprimat de Xarelto 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. Pentru tratamentul după cele 3 săptămâni, doza recomandată este de un comprimat de Xarelto 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 Xarelto 15 mg o dată pe zi dacă riscul de sângerare este mai mare decât riscul de a avea un alt cheag de sânge.

### **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 pentru reducerea formării cheagurilor de sânge, 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.

## **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

### **• Semne de sângerare**

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului (simptomele pot include dureri de cap, slăbiciune pe o parte a corpului, vărsături, convulsii, scăderea nivelului de conștiență și rigiditatea gâtului. O urgență medicală gravă. Solicitați imediat asistență medicală!)
- 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

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

### **• Semne de reacții grave la nivelul pielii**

- o erupție trecătoare severă care se răspândește, vezicule sau leziuni ale mucoaselor de exemplu, în gură sau la nivelul ochilor (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică). o reacție la medicament, care provoacă erupție trecătoare pe piele, febră, inflamație a organelor interne, anomalii ale sângelui și boli sistemice (sindromul DRESS).

Frecvența acestor reacții este foarte rară (până la 1 din 10000 persoane).

### **• Semne de reacții alergice grave**

- umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului; dificultăți la înghițire; urticarie și dificultăți la respirație; scădere bruscă a tensiunii arteriale.

Frecvențele acestor reacții adverse grave sunt foarte rare (reacții de tip anafilactic, inclusiv șoc anafilactic; pot afecta până la 1 din 10000 persoane) și mai puțin frecvente (angioedem și edem alergic; pot afecta până la 1 din 100 persoane).

## **Lista generală a reacțiilor adverse posibile**

### **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- scăderea numărului de celule roșii din sânge, care poate duce la paloarea pielii și poate determina slăbiciune sau senzația de lipsă de aer
- 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
- afectarea funcționării rinichilor (poate fi observată în testele realizate de către medicul dumneavoastră), febră
- durere de stomac, indigestie, greață sau vărsături, 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
- 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 (vezi mai sus, semne de sângerare)
- sângerarea la nivelul unei articulații, care cauzează durere și umflare
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite; trombocitele sunt celule care ajută la coagularea sângelui)
- reacții alergice, inclusiv reacții alergice la nivelul pielii
- 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
- leșin

- stare generală de rău
- bătăi rapide ale inimii
- senzație de gură uscată
- urticarie

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- sângerare la nivelul unui mușchi
- colestază (scăderea fluxului biliar), hepatită inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamarea ficatului, inclusiv leziuni ale ficatului)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- umflături localizate
- 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)

- insuficiență renală după o sângerare severă
- 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)

### 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 portofel după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### Comprimate zdrobite

Comprimatele zdrobite sunt stabile în apă sau piure de mere timp de până la 4 ore.

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 (2910), laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu. Vezi pct. 2 „Xarelto conține lactoză și sodiu”.  
Filmul comprimatului: macrogol (3350), hipromeloză (2910), dioxid de titan (E 171), oxid roșu de fer (E 172).

### Cum arată Xarelto și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Xarelto 15 mg sunt de culoare roșie, rotunde, biconvexe și imprimate transversal cu sigla 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 sigla 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**

Fabricantul poate fi identificat după numărul de lot tipărit pe capacul lateral al cutiei:

- Dacă primul și al doilea caracter sunt BX, fabricantul este  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania
- Dacă primul și al doilea caracter sunt IT, fabricantul este  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italia
- Dacă primul și al doilea caracter sunt BT, fabricantul este  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Germania

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)2-424 72 80

**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 1 216 3300

**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)21-529 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 (Northern Ireland)**

Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Xarelto 1 mg/ml granule pentru suspensie orală rivaroxaban

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante. Acest prospect a fost scris pentru pacient („dumneavoastră”) și părinte sau persoana care asigură îngrijirea, care va administra acest medicament copilului.**

- 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 sau copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră 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 sau să administrați Xarelto
3. Cum să luați sau să administrați 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 substanță activă.

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

Xarelto este utilizat la nou-născuți la termen, sugari și copii mici, copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani pentru:

- a trata cheagurile de sânge și a preveni reparația cheagurilor de sânge în vene sau în vasele de sânge din plămâni, după tratamentul inițial de cel puțin 5 zile cu medicamente injectabile utilizate pentru tratarea cheagurilor de sânge.

Citiți și urmați Instrucțiunile de utilizare furnizate cu acest medicament deoarece vă vor indica cum să preparați și să luați sau să administrați Xarelto suspensie orală.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați sau să administrați Xarelto**

##### **Nu luați și nu administrați Xarelto dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră**

- sunteți alergic la rivaroxaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- prezentați sângerări în exces
- 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)
- luați medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarina, dabigatran, apixaban sau heparina), cu excepția
  - cazului în care schimbați medicamentele pentru prevenirea coagulării sângelui sau
  - primiți heparină printr-o linie venoasă sau arterială pentru a o menține deschisă.
- aveți o boală de ficat asociată cu un risc crescut de sângerare
- sunteți gravidă sau alăptați

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

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Xarelto, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți risc crescut de sângerare. De exemplu atunci când aveți:
  - boală de rinichi moderată sau severă, deoarece funcția rinichilor poate fi afectată de cantitatea de medicament care acționează în corp
  - dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați alte medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarina, dabigatran, apixaban sau heparina), dacă acestea sunt absolut necesare (vezi pct. „Nu luați și nu administrați Xarelto”)
  - tulburări de sângerare
  - tensiune arterială foarte mare, 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 unei boli în care acidul din stomac trece în sus, în esofag sau tumori localizate în stomac sau intestin sau în tractul genital sau urinar
  - probleme ale vaselor sanguine situate în partea posterioară a ochilor (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
- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți valvă protetică la nivelul inimii
- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o tulburare a sistemului imunitar care provoacă un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge)
- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți presiunea sângelui instabilă
- dacă este planificat un alt tratament sau o intervenție chirurgicală pentru înlăturarea unui cheag de sânge din plămâni.

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

**Nu administrați Xarelto** copiilor cu vârsta sub 6 luni care

- s-au născut înainte de 37 săptămâni de sarcină sau
- au greutatea mai mică de 2,6 kg sau
- au avut mai puțin de 10 zile de alimentație la sân sau cu lapte praf

În aceste cazuri nu se poate stabili în mod fiabil doza de Xarelto, iar acesta nu a fost studiat la acești copii.

**Dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră trebuie să vi se efectueze o operație**

- Este foarte important să luați sau să administrați Xarelto înainte și după operație exact în momentul în care v-a spus medicul dumneavoastră.
- În cazul în care operația implică un cateter sau injecție în coloana vertebrală (de exemplu, pentru anestezie epidurală sau spinală sau pentru reducerea durerii):
  - este foarte important să luați sau să administrați Xarelto înainte și după injecția sau îndepărtarea cateterului, exact la momentul comunicat de către medicul dumneavoastră
  - spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți senzație de amorțeală sau slăbiciune a picioarelor sau probleme ale intestinului sau vezicii urinare la sfârșitul anesteziei. În acest caz este necesară îngrijirea medicală de urgență.

### **Copii și adolescenți**

Xarelto suspensie orală se utilizează pentru pacienții cu vârsta sub 18 ani pentru a trata cheagurile de sânge și a preveni reapariția cheagurilor de sânge pe vene sau în vasele de sânge din plămâni. Nu sunt informații suficiente privind utilizarea acestuia la copii și adolescenți în alte indicații.

### **Xarelto împreună cu alte medicamente**

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

- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați:
  - unele medicamente pentru infecții fungice (de exemplu, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), cu excepția cazului în care acestea se aplică numai pe piele
  - comprimate de ketoconazol (utilizate pentru tratarea sindromului Cushing - în care organismul produce un exces de cortizol)
  - unele medicamente pentru infecții bacteriene (de exemplu, claritromicină, eritromicină)
  - unele medicamente 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 pentru reducerea inflamației și a durerii (de exemplu, naproxen sau acid acetilsalicilic)
  - dronedaronă, un medicament pentru tratamentul bățăilor anormale ale inimii
  - unele medicamente pentru tratamentul depresiei (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN))

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți în oricare dintre aceste situații, **spuneți medicului dumneavoastră** înainte să luați sau să administrați Xarelto, deoarece efectul Xarelto poate fi crescut. Medicul dumneavoastră va decide dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să fiți tratat cu acest medicament și dacă trebuie să rămâneți sub supraveghere strictă.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați un risc crescut de apariție a unor ulcere la stomac sau la nivel intestinal, poate fi necesar un tratament de prevenire a ulcerului.

- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați:
  - unele medicamente pentru tratarea epilepsiei (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital)
  - medicamente din plante medicinale conținând sunătoare (*Hypericum perforatum*) pentru tratamentul depresiei
  - rifampicină, un antibiotic

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți în oricare dintre aceste situații, **spuneți medicului dumneavoastră** înainte să luați sau să administrați Xarelto, deoarece efectul Xarelto poate fi redus. Medicul va decide dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să vi se administreze Xarelto și dacă trebuie să fiți ținut sub supraveghere strictă.

### **Sarcina și alăptarea**

- Dacă dumneavoastră sau adolescenta sunteți gravidă sau alăptați, **nu luați și nu administrați Xarelto.**
- Dacă există **posibilitatea** ca dumneavoastră sau adolescenta **să rămâneți gravidă**, trebuie utilizată o **metodă de contracepție** eficace în timp ce luați Xarelto.
- Dacă dumneavoastră sau adolescenta rămâneți gravidă în timpul utilizării acestui medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră, care va decide cum trebuie continuat tratamentul.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Xarelto poate determina amețeală sau leșin. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu trebuie să conduceți vehicule, să mergeți cu bicicleta sau să folosiți instrumente sau utilaje dacă aveți aceste simptome.

### **Xarelto conține benzoat de sodiu și sodiu**

Acest medicament conține 1,8 mg benzoat de sodiu (E 211) în fiecare ml de suspensie orală. Benzoatul de sodiu (E 211) poate crește icterul (îngălbenirea pielii și a ochilor) la nou-născuți (cu vârsta de până la 4 săptămâni).

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per mililitru, adică practic „nu conține sodiu”.



### 3. Cum să luați sau să administrați Xarelto

Luați întotdeauna acest medicament sau administrați acest medicament copilului exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Asigurați-vă că pe zona desemnată a cutiei sunt scrise informațiile corecte privind cantitatea de Xarelto care trebuie administrată și cât de des trebuie administrată. Dacă nu, cereți farmacistului sau medicului dumneavoastră să furnizeze informațiile relevante.

#### **Instrucțiuni de utilizare**

Pentru modul de preparare și modul de luare sau administrare a Xarelto suspensie orală:

- Vezi broșura cu Instrucțiuni de utilizare inclusă în cutie
- Urmăriți videoclipul educațional care poate fi accesat prin codul QR afișat pe Cardul de Avertizare al Pacientului, care este furnizat împreună cu medicamentul.

#### **Cum să luați sau să administrați**

Luați sau administrați Xarelto suspensie orală în timpul hrănirii (lapte matern sau lapte formulă) sau cu alimente. Fiecare doză de Xarelto trebuie înghițită cu o porție uzuală de lichid (de exemplu, 20 ml la copiii cu vârsta de 6 luni până la 240 ml la adolescenți). Această porție uzuală poate include băuturi utilizate pentru hrănire (de exemplu, lapte matern, lapte praf pentru sugari, băuturi nutritive).

Medicul dumneavoastră vă poate administra suspensia orală și prin intermediul unei sonde stomacale.

#### **Cât să luați sau să administrați**

Doza de Xarelto depinde de greutatea corporală a pacientului. Se va calcula de către medic drept o cantitate (volum) în mililitri (ml) de suspensie orală. Aceasta trebuie măsurată utilizând seringă albastră (de 1 ml sau 5 ml sau 10 ml, vezi tabelul 1) furnizată cu acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va prescrie volumul necesar, incluzând seringă anume pe care trebuie să o utilizați.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce cantitate de suspensie orală trebuie să luați dumneavoastră sau copilul.

Mai jos este tabelul pe care îl va utiliza medicul dumneavoastră. **Nu ajustați doza singur.**

Toate materialele pentru prepararea și administrarea suspensiei orale sunt furnizate împreună cu medicamentul (cu excepția apei de băut). Utilizați numai apă necarbogazoasă pentru a evita bulele. **Utilizați numai seringă furnizată** pentru administrarea Xarelto pentru a asigura dozarea corectă. Nu utilizați nicio altă metodă pentru administrarea soluției, adică seringă alternativă, lingură etc.

Având în vedere că doza de Xarelto se bazează pe greutatea corporală, este important să participați la vizitele programate la medic, deoarece este posibil să fie necesar ca doza să fie ajustată pe măsură ce se modifică greutatea, în special pentru copiii cu greutatea sub 12 kg. Acest lucru asigură faptul că copilul primește doza corectă de Xarelto.

**Tabelul 1: Doza de Xarelto recomandată la copii**

Greutate corporală [kg]	Doză unică *	Frecvența zilnică a aportului	Doza zilnică totală	Seringa albastră adecvată
2,6 până la sub 3	0,8 ml	3 ori	2,4 ml	1 ml
3 până la sub 4	0,9 ml		2,7 ml	
4 până la sub 5	1,4 ml		4,2 ml	5 ml
5 până la sub 7	1,6 ml		4,8 ml	
7 până la sub 8	1,8 ml		5,4 ml	
8 până la sub 9	2,4 ml		7,2 ml	
9 până la sub 10	2,8 ml		8,4 ml	
10 până la sub 12	3,0 ml		9,0 ml	
12 până la sub 30	5,0 ml	2 ori	10,0 ml	5 ml sau 10 ml
30 până la sub 50	15,0 ml	o dată	15,0 ml	10 ml
50 sau peste	20,0 ml		20,0 ml	

\* 1 ml suspensie orală corespunde la 1 mg rivaroxaban.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie și comprimate dacă dumneavoastră sau copilul puteți înghiți comprimatul sau aveți greutatea corporală de cel puțin 30 kg.

### **Când să luați sau să administrați Xarelto**

Luați sau administrați suspensia orală conform instrucțiunilor, în fiecare zi până ce medicul vă spune să vă opriți.

Luați sau administrați suspensia orală la aceeași oră în fiecare zi pentru a vă ajuta să vă amintiți. Luați în considerare configurarea unei alarme pentru a vă reaminti.

Vă rugăm să supravegheați copilul pentru a vă asigura că este luată doza completă.

Dacă medicul v-a spus să luați sau să administrați Xarelto:

- o dată pe zi, faceți acest lucru la interval de aproximativ 24 ore
- de două ori pe zi, faceți acest lucru la interval de aproximativ 12 ore
- de trei ori pe zi, faceți acest lucru la interval de aproximativ 8 ore

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul dumneavoastră sau copilul.

### **Dacă dumneavoastră sau copilul scuipați doza sau aveți vărsături**

- la mai puțin de 30 minute după aportul de Xarelto, luați sau administrați o nouă doză.
- la mai mult de 30 minute după aportul de Xarelto, **nu** luați sau administrați o nouă doză. Continuați să luați sau să administrați următoarea doză de Xarelto la următoarea oră programată.

Contactați medicul dacă dumneavoastră sau copilul scuipați repetat doza sau aveți vărsături după ce luați Xarelto.

### **Dacă uitați să luați sau să administrați Xarelto**

- **Dacă luați sau administrați Xarelto o dată pe zi**, luați sau administrați doza de Xarelto omisă imediat ce vă amintiți în aceeași zi. Dacă acest lucru nu este posibil, omiteți doza. Apoi luați sau administrați următoarea doză de Xarelto în ziua următoare. Nu luați sau administrați mai mult de o doză pe zi.
- **Dacă luați sau administrați Xarelto de două ori pe zi:**
  - Doză de dimineață omisă: luați sau administrați doza omisă imediat ce vă amintiți. O puteți lua sau administra împreună cu doza de seară
  - Doză de seară omisă: puteți lua sau administra doza omisă numai în aceeași seară. Nu luați sau administrați două doze în dimineața următoare.
- **Dacă luați sau administrați Xarelto de trei ori pe zi**, nu compensați doza omisă. Continuați cu următoarea doză programată (administrată o dată la 8 ore).

În ziua următoare unei doze omise, continuați după cum v-a prescris medicul, o dată, de două ori sau de trei ori pe zi.

#### **Dacă luați sau administrați mai mult Xarelto decât trebuie**

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă ați luat sau administrat prea mult Xarelto suspensie orală. Luarea sau administrarea unei cantități mai mari de Xarelto crește riscul de sângerare.

#### **Dacă încetați să luați sau să administrați Xarelto**

Nu încetați administrarea 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, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Similar altor medicamente pentru reducerea formării cheagurilor, 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.

### **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul manifestați vreuna dintre următoarele reacții adverse:**

#### **• Semne de sângerare**

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului (simptomele pot include durere de cap, slăbiciune pe o parte a corpului, vărsături, convulsii, nivel scăzut de conștiență și rigiditatea gâtului. O urgență medicală gravă. Solicitați imediat asistență medicală!)
- 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

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

#### **• Semne ale reacțiilor grave la nivelul pielii**

- o erupție trecătoare severă care se răspândește, vezicule sau leziuni ale mucoaselor de exemplu, în gură sau la nivelul ochilor (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică)
- o reacție la medicament, care provoacă erupție trecătoare pe piele, febră, inflamație a organelor interne, anomalii ale sângelui și boli sistemice (sindromul DRESS). Frecvența acestor reacții este foarte rară (până la 1 din 10000 persoane).

#### **• Semne ale unei reacții alergice grave**

- umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului; dificultăți la înghițire; urticarie și dificultăți la respirație; scădere bruscă a tensiunii arteriale

Frecvențele reacțiilor alergice grave sunt foarte rare (reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic; pot afecta până la 1 din 10000 persoane) și mai puțin frecvente (angioedem și edem alergic; pot afecta până la 1 din 100 persoane).

### **Lista generală a reacțiilor adverse posibile constatate la adulți și copii și adolescenți:**

#### **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- scăderea numărului de celule roșii din sânge, care poate duce la paloarea pielii și poate determina slăbiciune sau senzația de lipsă de aer
- 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 (vânătaii))
- 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
- afectarea funcționării rinichilor (poate fi observată în testele realizate de către medicul dumneavoastră), febră
- durere de stomac, indigestie, greață sau vărsături, 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
- erupții trecătoare pe piele, mâncărimi ale pielii
- 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 (vezi mai sus, posibile reacții adverse care pot fi un semn al sângerării)
- sângerarea la nivelul unei articulații, care cauzează durere și umflare
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite, trombocitele sunt celule care ajută la coagularea sângelui)
- reacții alergice, inclusiv reacții alergice la nivelul pielii
- 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
- leșin
- stare generală de rău
- bătăi rapide ale inimii
- senzație de gură uscată
- urticarie

#### **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- sângerare la nivelul unui mușchi
- colestază (scăderea fluxului biliar), hepatită inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamarea ficatului, inclusiv leziuni ale ficatului)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- umflături localizate
- 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)

- insuficiență renală după o sângerare severă
- 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).

#### **Reacții adverse la copii și adolescenți**

În general, reacțiile adverse observate la copiii și adolescenții tratați cu Xarelto au fost similare ca tip cu cele observate la adulți și au fost în principal ușoare până la moderate ca severitate.

Reacțiile adverse care au fost observate mai des la copii și adolescenți:

#### **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- febră
- sângerare nazală
- vărsături

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- bătăi crescute ale inimii
- analize de sânge care pot indica o creștere a valorilor bilirubinei (pigment biliar)
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite, care sunt globule care ajută la coagularea sângelui)
- sângerare menstruală crescută

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- analizele de sânge pot indica o creștere a unei subcategorii a bilirubinei (bilirubina directă, pigment biliar)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă dumneavoastră sau copilul 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 flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

După preparare, perioada de valabilitate a suspensiei este de 14 zile la temperatura camerei.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se congela. A se păstra în poziție verticală după reconstituire.

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. Un flacon din sticlă conține 51,7 mg (pentru flaconul de 100 ml) sau 103,4 mg (pentru flaconul de 250 ml) de rivaroxaban. După preparare, fiecare ml de suspensie conține rivaroxaban 1 mg.
- Celelalte componente sunt:  
Acid citric anhidru (E 330), hipromeloză (2910), manitol (E 421), celuloză microcristalină, carboximetilceluloză sodică, benzoat de sodiu (E 211) (vezi pct. 2 „Xarelto conține benzoat de sodiu și sodiu”), sucraloză (E 955), gumă de xantan (E 415), aromă dulce și cremoasă (constă în substanțe aromatizante, maltodextrină (porumb), propilenglicol (E 1520) și gumă Acacia (E 414)).

### **Cum arată Xarelto și conținutul ambalajului**

Xarelto granule pentru suspensie orală sunt granule albe într-un flacon din sticlă cu capac cu filet securizat pentru copii.

#### Mărimi de ambalaj

- Pentru copii cu greutatea **sub 4 kg**:  
Cutie cu un flacon din sticlă brună (100 ml) conținând 2,625 g granule (corespunzând la 51,7 mg rivaroxaban), două seringi albastre de 1 ml, o seringă de apă de 50 ml și un adaptor.
- Pentru copii cu greutatea de **4 kg sau peste**:  
Cutie cu un flacon din sticlă brună (250 ml) conținând 5,25 g granule (corespunzând la 103,4 mg rivaroxaban), două seringi albastre de 5 ml și două de 10 ml, o seringă de apă de 100 ml și un adaptor.

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

Volumul individual al dozei ajustat pe baza greutateii și frecvența trebuie specificate de medicul prescriptor. Trebuie scrise pe cutie atunci când sunt furnizate părinților, persoanelor care asigură îngrijirea sau pacienților. Vă rugăm să urmați cu atenție informațiile din broșura cu Instrucțiuni de utilizare care este furnizată în fiecare ambalaj.

Urmăriți videoclipul educațional pe care îl puteți accesa prin intermediul codului QR afișat pe Cardul de Avertizare al Pacientului, furnizat împreună cu acest medicament.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

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)2-424-72-80

**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 1 216 3300

**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)21-529 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 (Northern Ireland)**

Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **Instrucțiuni de utilizare (IU)**

Instrucțiuni de utilizare

**Xarelto 1 mg/ml**

**Flacon de 100 ml cu 2,625 g granule pentru prepararea suspensiei orale**

**Substanța farmaceutică activă: rivaroxaban**

**Prepararea și administrarea suspensiei orale (amestec granule-apă)**

### **Glosar și simboluri**

- Granule: pulbere (furnizată în flacon) care conține substanța farmaceutică activă
- Seringă de apă: seringă de 50 ml utilizată pentru măsurarea și adăugarea a 50 ml de apă în flaconul care conține granulele de Xarelto.
- Suspensie: amestec granule-apă (pentru aplicare orală)
- Seringă albastră: seringă cu piston albastru pentru extragerea și administrarea orală a Xarelto



Atenție: Consultați Instrucțiunile de utilizare pentru informațiile relevante asociate atenționărilor și precauțiilor.



Consultați Instrucțiunile de utilizare (IU).



A se feri de lumina soarelui



A se proteja de umiditate



Data fabricației



Data de expirare



Număr de referință



Seria de fabricație



Numai pentru administrare orală

### **Înainte de a începe**

- Citiți cu atenție toate secțiunile Instrucțiunilor de utilizare înainte de a utiliza Xarelto pentru prima dată și înainte de administrarea fiecărei doze.



- Urmăriți videoclipul educațional pe care îl puteți accesa prin intermediul codului QR afișat pe Cardul de Avertizare al Pacientului, furnizat împreună cu acest medicament.
- Asigurați-vă că înțelegeți instrucțiunile înainte de a începe. Dacă nu, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Informații suplimentare cu privire la Xarelto pot fi găsite în Prospect

## Conținutul ambalajului

Fiecare cutie de Xarelto conține următoarele componente:



**1 flacon cu capac cu filet securizat pentru copii** conținând granule Xarelto.



**1 seringă de apă de 50 ml ambalată** (numai pentru o singură utilizare)

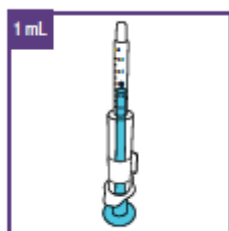
Seringa de apă este utilizată pentru a extrage cantitatea exactă de apă necesară pentru prepararea suspensiei de Xarelto.



**1 adaptor de flacon ambalat**

Adaptorul este introdus în gâtul flaconului care conține granulele de Xarelto după ce a fost adăugată cantitatea exactă de apă în flacon.

Acest adaptor pentru flacon conectează seringă albăstră la flacon pentru a asigura faptul că se poate extrage cantitatea corectă de suspensie din flacon în seringă albăstră.



**2 seringi albastre de 1 ml, ambalate (o seringă este de rezervă):**

Această seringă albăstră este utilizată pentru a administra volume de până la **1 ml**

Utilizați seringă albăstră adecvată pentru volumul de suspensie care urmează a fi administrat.

Seringile albastre au un buton **roșu** sub etichetă. Acest buton servește la fixarea volumului necesar pentru administrarea dozei.

Păstrați eticheta în locul respectiv pe seringă albăstră până ce sunteți instruit să o scoateți.



**1 exemplar Instrucțiuni de utilizare (IU)** (acest document)

IU conțin o descriere a preparării suspensiei și a modului de configurare și manipulare a seringii albastre.



### 1 Prospect

Furnizează informații importante despre Xarelto.



### 1 Card de avertizare al pacientului

Informații importante în caz de urgență.

Se va păstra în permanență la pacient și va fi prezentat oricărui medic sau medic stomatolog înainte de tratament



### Informații de precauție:

- Nu** dezambalați componentele individuale înainte ca instrucțiunile să indice acest lucru.
- Nu** utilizați Xarelto dacă vreuna dintre părțile componente a fost deschisă sau este deteriorată.
- Nu** utilizați Xarelto după data de expirare înscrisă pe cutie.

### Atenționări și precauții

- Utilizați **numai** apă necarbogazoasă potabilă pentru prepararea suspensiei pentru a evita formarea bulelor. Ceea ce înseamnă că puteți folosi fie
  - apă proaspătă de la robinet fie
  - apă minerală necarbogazoasă (plată)
- Este foarte important să se adauge cantitatea precisă de apă la granulele din flacon pentru a asigura concentrația corectă de Xarelto.
  - Utilizați seringă de apă pentru măsurarea a 50 ml de apă, vezi mai jos pentru mai multe informații.
  - Măsurați cu foarte mare atenție cantitatea de apă care va fi introdusă în flacon.
- După preparare, suspensia poate fi utilizată timp de 14 zile, dacă este păstrată la temperatura camerei. Asigurați-vă că notați data de expirare a suspensiei (data preparării plus 14 zile) în câmpul dedicat de pe eticheta flaconului.
- **A nu** se păstra suspensia la temperaturi peste 30°C. **A nu** se congela. Dacă suspensia a fost păstrată la frigider, lăsați suspensia să ajungă la temperatura camerei înainte de a extrage doza relevantă.
- Agitați suspensia pentru prepararea inițială **timp de cel puțin 60 secunde**.
- Agitați suspensia în flacon **timp de cel puțin 10 secunde** înainte de fiecare administrare.
- Este foarte important să fie administrat volumul de doză prescris pentru Xarelto.
  - Asigurați-vă că cunoașteți doza prescrisă și frecvența de administrare. Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu cunoașteți doza prescrisă și frecvența de administrare.
  - Ajustați cu atenție seringă albastră pe baza volumului prescris.
  - Administrați doza prescrisă utilizând seringă albastră pentru frecvența prescrisă de administrare. Urmăriți instrucțiunile doctorului cu privire la cât de des pe zi trebuie să administrați doza prescrisă.
  - Verificați prezența bulelor de aer în seringă albastră înainte de administrarea suspensiei orale.
- În cazul în care copilul dumneavoastră nu ia în mod repetat toată doza necesară sau scuipe o parte din aceasta, contactați-l pe medicul copilului dumneavoastră pentru a afla ce să faceți.
- Între administrări, nu lăsați suspensia orală la vederea și îndemâna copiilor.
- Păstrați Instrucțiunile de utilizare, astfel încât să le puteți consulta mai târziu în timpul utilizării Xarelto.

## Utilizarea Xarelto

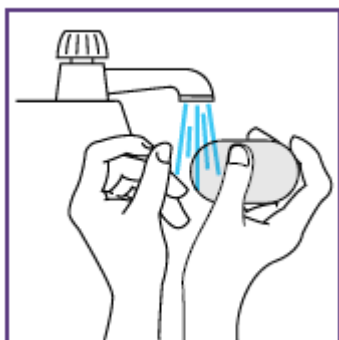
- Xarelto suspensie este numai pentru administrare orală.
- Volumul și frecvența administrării Xarelto depind de greutatea copilului dumneavoastră, astfel că se va modifica în timp în cazul în care copilului dumneavoastră i se administrează Xarelto mai mult timp.
  - Medicul copilului dumneavoastră vă va spune volumul corect al dozei.
  - **Nu modificați singur doza**
  - Utilizați **întotdeauna** volumul prescris de către medicul copilului dumneavoastră, iar doza de administrare corectă trebuie să fie notată în câmpul desemnat de pe exteriorul cutiei. Dacă nu este notată în câmpul respectiv, cereți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului să furnizeze informațiile relevante.
- Urmați Instrucțiunile de utilizare detaliate furnizate în capitolele de mai jos.
- Aveți grijă să respectați instrucțiunile cu privire la administrare:
  - Aport: de trei ori pe zi
  - Administrare: la aproximativ 8 ore de la hrănire

### 1. Prepararea suspensiei orale

#### Pasul 1.1: Prepararea - Pregătirea

Prepararea suspensiei se efectuează la fiecare nou ambalaj.

Înainte de prepararea suspensiei:



a. Spălați bine mâinile cu săpun și uscați-le după aceea.



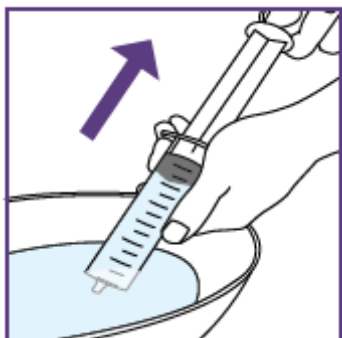
b. Verificați data de expirare de pe eticheta furnizată pe cutie.  
**Nu** utilizați medicamentul dacă acesta a expirat.

c. Obțineți următoarele articole suplimentare:

- Recipient cu cel puțin 150 ml de apă:
  - Fie apă proaspătă de la robinet, fie apă minerală necarbogazoasă (apă plată)
  - Apa trebuie să fie la temperatura camerei
- Șervețel pentru absorbirea excesului de apă

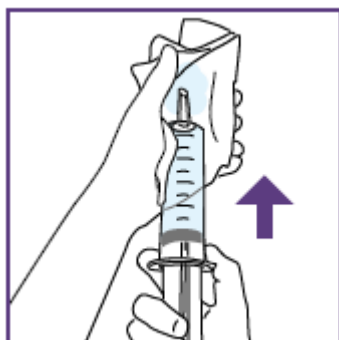
## Pasul 1.2: Umplerea volumului necesar de apă

De câte ori începeți un nou ambalaj, utilizați numai materialele noi conținute în ambalajul nou.

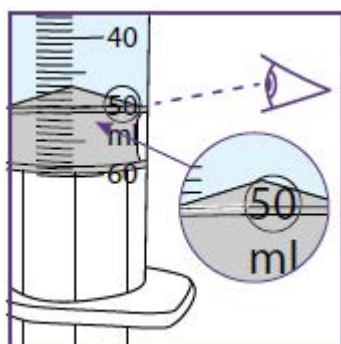


- a. Dezambalați seringă de apă.
- b. Introduceți deschiderea seringii de apă în recipientul cu apă.
- c. Extrageți un volum mai mare de 50 ml.  
Pentru a face acest lucru, trageți tija pistonului spre dumneavoastră și asigurați-vă că deschiderea seringii de apă rămâne tot timpul în apă. Acest lucru va evita bulele de aer în seringă.
- d. Scoateți seringă din apă.

- e. Întoarceți seringă de apă într-un mod în care deschiderea să fie îndreptată în sus.  
→ Orice bule de aer se vor îndrepta spre partea de sus atunci când seringă este ținută în sus.  
Bateți cu degetele pentru a deplasa suplimentar orice bulă de aer către partea de sus.

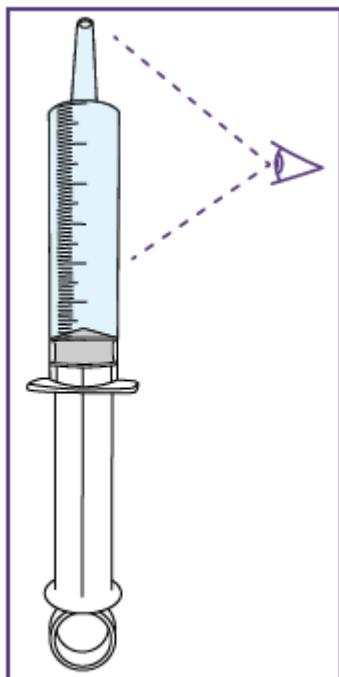


- f. Împingeți tija pistonului până ce inelul de sus al pistonului atinge semnul de la 50 ml.  
→ Atunci când împingeți pistonul poate ieși apă în partea de sus a seringii de apă. Această apă poate fi absorbită cu un servetel.



### Informații de precauție:

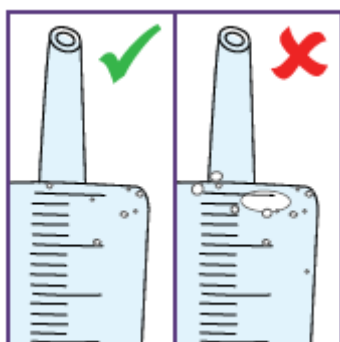
Inelul de sus al pistonului negru **trebuie să fie precis la linie cu semnul de 50 ml** pentru a putea ajunge la concentrația corectă de suspensie.



g. Continuați să țineți seringă de apă cu deschiderea orientată în sus și verificați cu atenție apa din seringă:

- să aibă volumul corect,
- dacă conține bule de aer.

Bulele mai mici de aer nu au o importanță deosebită, dar bulele de aer mari sunt critice. Vezi mai jos mai multe explicații despre ce trebuie să faceți.



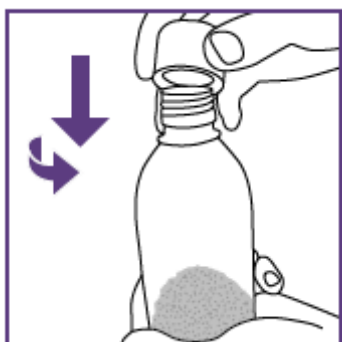
h. Dacă seringă nu este încărcată corect sau conține prea mult aer:

- Goliți seringă de apă
- Repetați pașii de la b. la h.

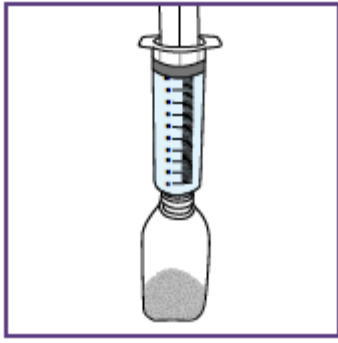
### Pasul 1.3: Adăugarea apei la granule

a. Dacă granulele din flacon par să fie încheiate:

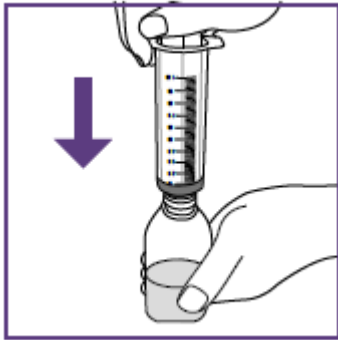
- Bateți ușor flaconul pe mână.
- **Aveți grijă** deoarece flaconul este fabricat din sticlă.



b. Deșurubați capacul securizat pentru copii al flaconului (împingeți în jos și răsuciți în sens opus acelor de ceas).



c. Poziționați seringă de apă umplută la marginea de sus a deschiderii flaconului



d. Țineți ferm flaconul.

e. Apăsați lent în jos tija pistonului.

**Trebuie transferat întregul volum de apă în flacon.**

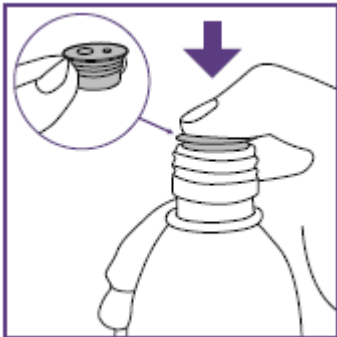
f. Aruncați seringă de apă în coșul de gunoi menajer.

#### Pasul 1.4: Potrivirea adaptorului și amestecarea suspensiei orale

Adaptorul este utilizat pentru a umple seringă albastră cu suspensie.

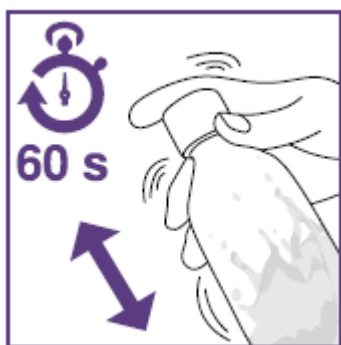
a. Dezambalați adaptorul flaconului

b. Împingeți adaptorul complet în gâtul flaconului



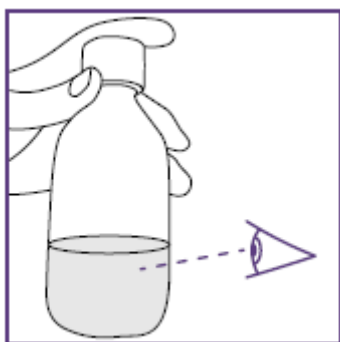
c. Închideți strâns flaconul cu capacul cu filet.





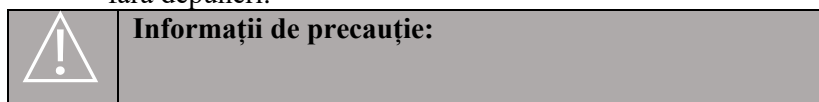
d. Agitați ușor flaconul  **timp de cel puțin 60 secunde.**

→ Acest lucru are scopul de a furniza o suspensie bine amestecată.



e. Verificați dacă suspensia este bine amestecată:

- fără închegări
- fără depuneri.



Pentru a garanta doza corectă, suspensia trebuie să nu conțină **nicio închegare** sau depunere.

f. **Dacă există închegări sau sedimente**, repetați pașii de la d. la f  
→ Când nu rămân aglomerări sau depozite, suspensia este pregătită pentru utilizare.

**Nu adăugați mai multă apă în flacon.**

Suspensia are o perioadă de valabilitate de 14 zile la temperatura camerei.



g. Notați data de expirare a suspensiei tocmai preparate pe eticheta flaconului

**Data preparării + 14 zile**

Pictograma indicată este doar un exemplu.

## 2. Configurarea dozei prescrise pe fiecare seringă albastră nouă

**Pentru a preveni supradozarea sau subdozarea, este necesară o doză exactă de suspensie.**

Înainte de a scoate prima doză din flacon, seringă albastră inclusă trebuie configurată pe baza dozei prescrise de către medicul copilului dumneavoastră. Aceste informații pot fi găsite în zona dedicată a cutiei. Dacă nu au fost introduse informații aici, verificați cu medicul copilului sau cu farmacistul.

După configurarea dozei, aceeași seringă albastră poate fi utilizată pentru toate administrările din flaconul de suspensie preparat la pasul 1.

**Odată ce doza a fost fixată pe seringă albastră, nu mai poate fi modificată.**

Pe seringă albastră este prezentă o scală (ml).

Scala seringii albastre de 1 ml începe cu 0,2 ml.

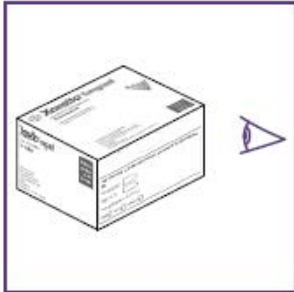
Gradațiile sunt în trepte de 0,1 ml.

**Notă:**

**Nu scoateți eticheta detașabilă înainte de a vă indica Instrucțiunile de utilizare acest lucru.**

Seringă albastră are un buton **roșu** pentru ajustarea volumului.

Acest buton este acoperit inițial de o etichetă detașabilă. Prin apăsarea butonului roșu se configurează volumul seringii, care se poate face o singură dată. **Nu** apăsați butonul **roșu** înainte ca instrucțiunile de utilizare să vă indice acest lucru. După ce a fost apăsat butonul **roșu**, volumul nu mai poate fi ajustat.

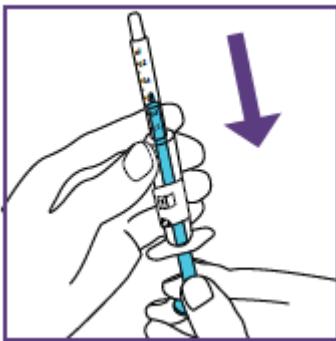


- a. Analizați doza furnizată în câmpul respectiv de pe exteriorul cutiei.

**b. Dacă nu sunt disponibile informații:**

Cereți farmacistului sau medicului dumneavoastră să le furnizeze.

- c. Țineți seringă albastră cu deschiderea în sus

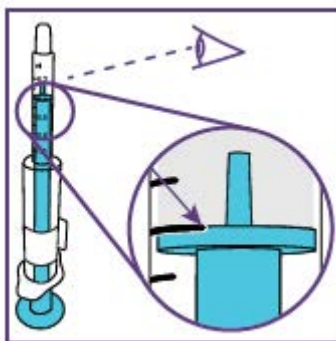


- d. Trageți **lent** de tija pistonului până ce marginea de sus atinge semnul volumului care urmează să fie administrat.

→ Atunci când deplasați tija pistonului, puteți auzi un „clic” pentru fiecare treaptă a volumului ajustabil.

	<b>Informații de precauție:</b>
--	---------------------------------

Marginea de sus a pistonului **trebuie să fie exact în linie** cu semnul corect al volumului care urmează să fie administrat.

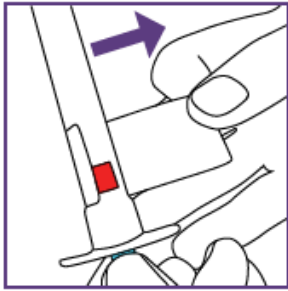


Pictograma indicată este numai un exemplu. Volumul dumneavoastră poate fi diferit.

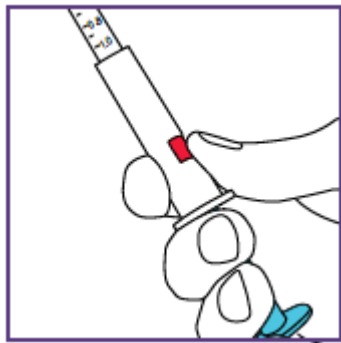
**Aveți grijă, nu** trageți pistonul peste volumul care trebuie administrat.

**Aveți grijă, nu** apăsați eticheta atunci când trageți de piston.





- e. Scoateți **complet** eticheta de pe seringă albastră.  
→ Acum puteți vedea butonul **roșu** pentru configurarea volumului.
- f. Verificați din nou poziția pistonului. Asigurați-vă că marginea superioară a pistonului este exact în linie cu semnul corect al volumului care urmează să fie administrat.
- g. **Dacă poziția pistonului albastru nu se potrivește cu volumul necesar:**  
Ajustați-l ca atare

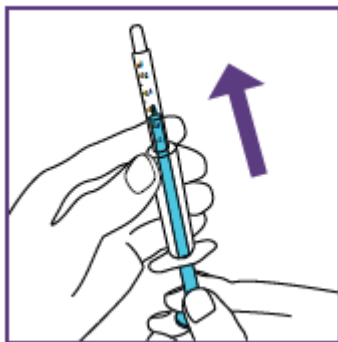


- h. Dacă poziția pistonului albastru se potrivește cu volumul cerut, împingeți butonul **roșu** pentru a fixa ajustarea.  
→ Doza necesară este acum configurată.  
→ Apăsarea butonului roșu va produce un alt sunet de clic.  
Sunetul de clic nu se va mai putea auzi ulterior.



#### Informații de precauție:

Dacă observați că a fost selectată doza greșită (butonul roșu a fost împins), când pistonul a fost în poziție greșită utilizați seringă albastră de rezervă corespunzătoare.  
Repețiți pașii de la a. la h. cu o nouă seringă albastră.



- i. Împingeți pistonul în sus în seringă albastră cât de mult se poate.  
→ Seringă albastră poate fi acum folosită.

### 3. Administrarea suspensiei orale

Urmați pașii descriși mai jos pentru fiecare administrare necesară.

#### Pasul 3.1: Amestecarea suspensiei orale



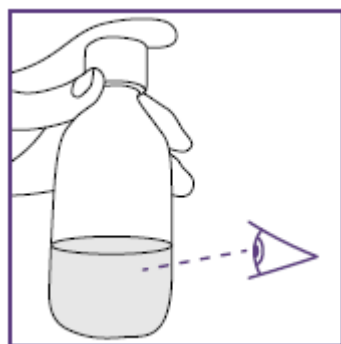
#### Informații de precauție:

Lăsați suspensia să ajungă la temperatura camerei dacă a fost păstrată la frigider.



a. Agitați **ușor** flaconul **timp de cel puțin 10 secunde** înainte de fiecare doză.

→ Aceasta are scopul de a furniza o suspensie bine amestecată.



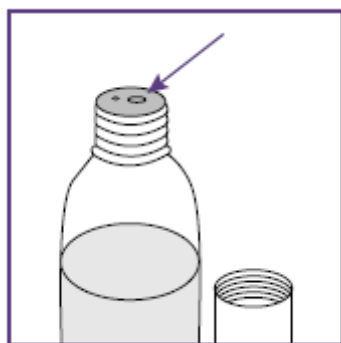
b. Verificați dacă suspensia este bine amestecată, adică:

- fără închegări
- fără depuneri.

c. **Dacă există închegări sau depuneri:**

Repetăți pașii a. și b.

d. Agitarea flaconului poate duce la formarea de spumă.  
Lăsați flaconul să stea un timp până ce spuma se dizolvă.



e. Deșurubați capacul flaconului, dar păstrați adaptorul în vârful flaconului.

**Notă:**

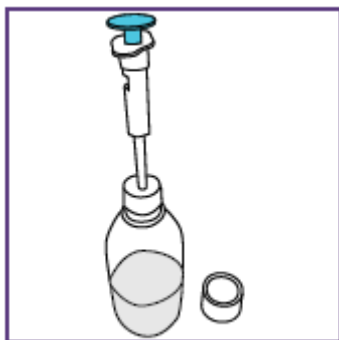
Deschiderea mai mare vizibilă pe adaptor este utilizată pentru a conecta seringă albastră.

Pe suprafața adaptorului flaconului trebuie să nu existe lichid.

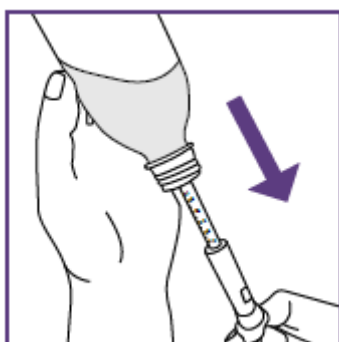
f. **Dacă există lichid pe adaptor:**

Eliminați lichidul cu un șervețel curat

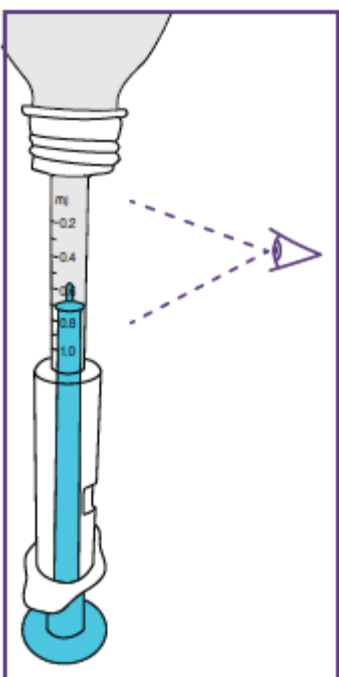
### Pasul 3.2: Extragerea dozei necesare



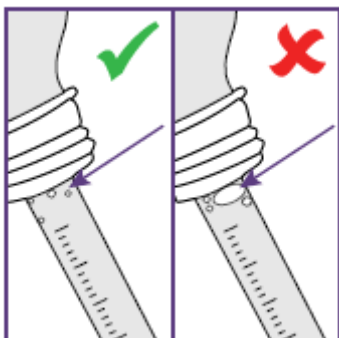
a. Țineți flaconul în poziție verticală. Introduceți vârful seringii albastre **complet** în deschiderea mare a adaptorului



b. Întoarceți flaconul cu capul în jos.  
c. Trageți **lent** de tija pistonului până ce se oprește (adică se atinge doza configurată).



d. Verificați cu atenție dacă există aer în seringă albastră. Bulele mai mici de aer nu au o importanță deosebită.

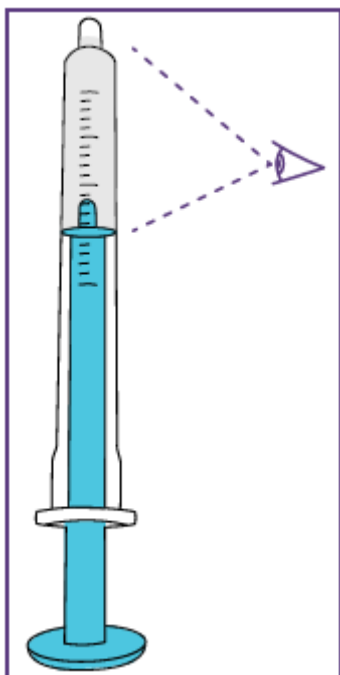


e. **Dacă există bule mai mari de aer:**

- Introduceți înapoi în flacon suspensia, împingând tija pistonului înapoi în seringă albastră cât de mult se poate.
- Repetați pașii de la b. la e.

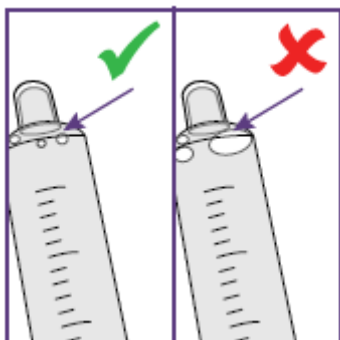
f. Întoarceți flaconul în poziție verticală.

g. Scoateți **cu atenție** seringă albastră de pe adaptor



h. Țineți seringă albastră în poziție verticală și verificați:

- să fie umplut vârful seringii albastre
- dacă a fost umplută doza corectă în seringă albastră
- că nu sunt prezente bule mari de aer.



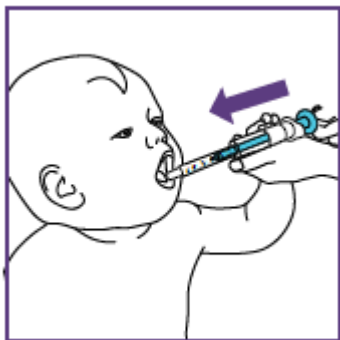
i. Dacă există bule mai mari de aer sau aer la vârful:

- Introduceți din nou vârful seringii albastre complet în deschiderea mare a adaptorului
- Reintroduceți suspensia înapoi în flacon apăsând tija pistonului în seringă albastră cât de mult se poate.
- Repetați pașii de la b. la h. până când nu se văd bule mari de aer.

j. Închideți flaconul cu capacul cu filet.

Administrați suspensia imediat după umplerea seringii albastre (pasul 3.3)

### Pasul 3.3: Administrarea dozei prescrise



- Introduceți seringă albastră în gura pacientului.
- Îndreptați vârful înspre obraz pentru a permite înghițirea naturală.
- Împingeți **lent** tija pistonului până când se oprește pistonul (seringa albastră este complet goală).
- Asigurați-vă că pacientul înghite întreaga doză.



#### Informații de precauție:

#### **Pacientul trebuie să înghită doza completă de medicament.**

Dacă doza nu este înghițită complet în mod repetat sau dacă pacientul are vărsături, consultați-l pe medicul dumneavoastră pentru instrucțiuni suplimentare.



- Încurajați pacientul să bea o porție uzuală de lichid.
  - Pentru un sugar cu vârsta de 6 luni, de exemplu, aceasta poate fi reprezentată de 20 ml.
  - Aceasta poate fi și alăptarea

### 4. Curățarea și păstrarea

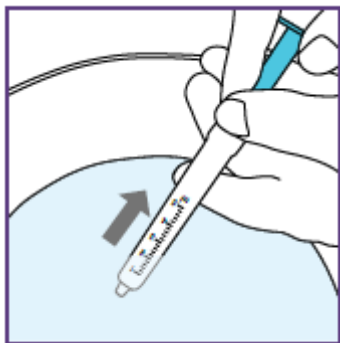
#### **Seringa albastră trebuie curățată după fiecare aplicare.**

Urmați pașii de mai jos pentru a curăța dispozitivul. În total sunt necesare **trei** cicluri de curățare pentru a asigura curățarea adecvată.

Înainte de a începe, veți avea nevoie de următoarele echipamente pentru pasul 4.1:

- Luați două recipiente (cum ar fi o cană sau un bol)
  - un recipient umplut cu apă potabilă,
  - celălalt recipient gol

#### Pasul 4.1: Curățarea



- a. Introduceți vârful seringii albastre în recipientul cu apă.
- b. Extrageți apa până ce tija pistonului se oprește.



- c. Goliți seringă albastră în recipientul gol pregătit

- d. Repetați pașii de la a. la c. **de încă două ori.**
- e. După curățare, împingeți tija pistonului înapoi până se oprește.
- f. Uscați suprafața exterioară a seringii cu un șervețel curat



#### Informații de precauție:

- Nu curățați seringă albastră în mașina de spălat vase.
- Nu fierbeți niciodată seringă albastră.

#### Pasul 4.2: Păstrarea

Păstrați seringă albastră într-un loc curat și uscat până la următoarea utilizare, de exemplu, păstrați-o în cutia în care v-a fost dat Xarelto.  
A se feri de lumina soarelui.



#### Informații de precauție:

Seringă albastră **poate fi utilizată timp de până la 14 zile.**

Păstrați suspensia la temperaturi sub 30°C.



#### Informații de precauție:

**A nu se congela suspensia.**  
Suspensia preparată este stabilă timp de până la 14 zile (data preparării plus 14 zile).  
**Nu lăsați Xarelto la vederea și îndemâna copiilor.**  
A se păstra suspensia preparată în poziție verticală

## **5. Eliminarea**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## Instrucțiuni de utilizare (IU)

Instrucțiuni de utilizare

**Xarelto 1 mg/ml**

**Flacon de 250 ml cu 5,25 g granule pentru prepararea suspensiei orale**

**Substanța farmaceutică activă: rivaroxaban**

**Prepararea și administrarea suspensiei orale (amestec granule-apă)**

### Glosar și simboluri

- Granule: pulbere (furnizată în flacon) care conține substanța farmaceutică activă
- Seringă de apă: seringă de 100 ml utilizată pentru măsurarea și adăugarea a 100 ml de apă la flaconul care conține granulele de Xarelto.
- Suspensie: amestec granule-apă (pentru aplicare orală)
- Seringă albastră: seringă cu piston albastru pentru extragerea și administrarea orală a Xarelto



Atenție: Consultați Instrucțiunile de utilizare pentru informațiile relevante asociate atenționărilor și precauțiilor.



Consultați Instrucțiunile de utilizare (IU).



A se feri de lumina soarelui



A se proteja de umiditate



Data fabricației



Data de expirare



Număr de referință



Seria de fabricație



Numai pentru administrare orală

### Înainte de a începe

- Citiți cu atenție toate secțiunile Instrucțiunilor de utilizare înainte de a utiliza Xarelto pentru prima dată și înainte de administrarea fiecărei doze.
- Urmăriți videoclipul educațional pe care îl puteți accesa prin intermediul codului QR afișat pe Cardul de Avertizare al Pacientului, furnizat împreună cu acest medicament.



- Asigurați-vă că înțelegeți instrucțiunile înainte de a începe. Dacă nu, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Informații suplimentare cu privire la Xarelto pot fi găsite în Prospect

## Conținutul ambalajului

Fiecare cutie de Xarelto conține următoarele componente:



**1 flacon cu capac cu filet securizat pentru copii** conținând granule Xarelto.



**1 seringă de apă de 100 ml ambalată** (numai pentru o singură utilizare)

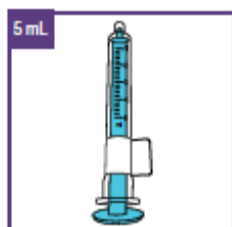
Seringa de apă este utilizată pentru a extrage cantitatea exactă de apă necesară pentru prepararea suspensiei de Xarelto.



**1 adaptor de flacon ambalat**

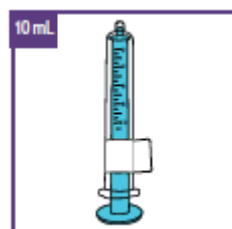
Adaptorul este introdus în gâtul flaconului care conține granulele de Xarelto după ce a fost adăugată cantitatea exactă de apă în flacon.

Acest adaptor pentru flacon conectează seringă albăstră la flacon pentru a asigura faptul că se poate extrage cantitatea corectă de suspensie din flacon în seringă albăstră.



**2 seringi albastre de 5 ml, ambalate (o seringă este de rezervă):**

Această seringă albăstră este utilizată pentru a administra volume de până la 5 ml



**2 seringi albastre de 10 ml, ambalate (o seringă este de rezervă):**

Această seringă albăstră este utilizată pentru a administra volume de 5 ml până la 10 ml

Utilizați seringă albăstră adecvată pentru volumul de suspensie care urmează a fi administrat.

Seringile albastre au un buton **roșu** sub etichetă. Acest buton servește la fixarea volumului necesar pentru administrarea dozei.

Păstrați eticheta în locul respectiv pe seringă albăstră până ce sunteți instruit să o scoateți.



### **1 exemplar Instrucțiuni de utilizare (IU)** (acest document)

IU conțin o descriere a preparării suspensiei și a modului de configurare și manipulare a seringii albastre.



### **1 Prospect**

Furnizează informații importante despre Xarelto.



### **1 Card de avertizare al pacientului**

Informații importante în caz de urgență.

Se va păstra în permanență la pacient și va fi prezentat oricărui medic sau medic stomatolog înainte de tratament



### **Informații de precauție:**

**Nu** dezambalați componentele individuale înainte ca instrucțiunile să indice acest lucru.

**Nu** utilizați Xarelto dacă vreuna dintre părțile componente a fost deschisă sau este deteriorată.

**Nu** utilizați Xarelto după data de expirare înscrisă pe cutie.

### **Atenționări și precauții**

- Utilizați **numai** apă necarbogazoasă potabilă pentru prepararea suspensiei pentru a evita formarea bulelor. Ceea ce înseamnă că puteți folosi fie
  - apă proaspătă de la robinet fie
  - apă minerală necarbogazoasă (plată)
- Este foarte important să se adauge cantitatea precisă de apă la granulele din flacon pentru a asigura concentrația corectă de Xarelto.
  - Utilizați seringă de apă pentru măsurarea a 100 ml de apă, vezi mai jos pentru mai multe informații.
  - Măsurați cu foarte mare atenție cantitatea de apă care va fi introdusă în flacon.
- După preparare, suspensia poate fi utilizată timp de 14 zile, dacă este păstrată la temperatura camerei. Asigurați-vă că notați data de expirare a suspensiei (data preparării plus 14 zile) în câmpul dedicat de pe eticheta flaconului.
- **A nu** se păstra suspensia la temperaturi peste 30°C. **A nu** se congela. Dacă suspensia a fost păstrată la frigider, lăsați suspensia să ajungă la temperatura camerei înainte de a extrage doza relevantă.
- Agitați suspensia pentru prepararea inițială **timp de cel puțin 60 secunde**
- Agitați suspensia în flacon **timp de cel puțin 10 secunde** înainte de fiecare administrare.
- Este foarte important să fie administrat volumul de doză prescris pentru Xarelto.
  - Asigurați-vă că cunoașteți doza prescrisă și frecvența de administrare. Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu cunoașteți doza prescrisă și frecvența de administrare.
  - Ajustați cu atenție seringă albastră pe baza volumului prescris.
  - Administrați doza prescrisă utilizând seringă albastră. Urmați instrucțiunile doctorului cu privire la cât de des pe zi trebuie administrată doza prescrisă.
  - Verificați prezența bulelor de aer în seringă albastră înainte de administrarea suspensiei orale.

- În cazul în care copilul dumneavoastră nu ia în mod repetat toată doza necesară sau scuipă o parte din aceasta, contactați-l pe medicul copilului dumneavoastră pentru a afla ce să faceți.
- Între administrări, nu lăsați suspensia orală la vederea și îndemâna copiilor.
- Păstrați Instrucțiunile de utilizare astfel încât să le puteți consulta mai târziu în timpul utilizării Xarelto.

## Utilizarea Xarelto

- Xarelto suspensie este numai pentru administrare orală.
- Volumul și frecvența administrării Xarelto depind de greutatea copilului dumneavoastră, astfel că se va modifica în timp în cazul în care copilului dumneavoastră i se administrează Xarelto mai mult timp.
  - Medicul copilului dumneavoastră vă va spune volumul corect al dozei.
  - **Nu modificați singur doza**
  - Utilizați **întotdeauna** volumul prescris de către medicul copilului dumneavoastră, iar doza de administrare corectă trebuie să fie notată în câmpul desemnat de pe exteriorul cutiei. Dacă nu este notată în câmpul respectiv, cereți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului să furnizeze informațiile relevante.
- Urmați Instrucțiunile de utilizare detaliate furnizate în capitolele de mai jos.
- Aveți grijă să respectați instrucțiunile cu privire la administrare:

Aport	Momentul administrării	Intervalul dintre administrări
o dată pe zi	în timpul hrănirii sau în timpul unei mese	la interval de aproximativ 24 ore
de două ori pe zi		la interval de aproximativ 12 ore
de trei ori pe zi		la interval de aproximativ 8 ore

## 1. Prepararea suspensiei orale

### Pasul 1.1: Prepararea - Pregătirea

Prepararea suspensiei se efectuează la fiecare nou ambalaj.

Înainte de prepararea suspensiei:



- a. Spălați bine mâinile cu săpun și uscați-le după aceea.

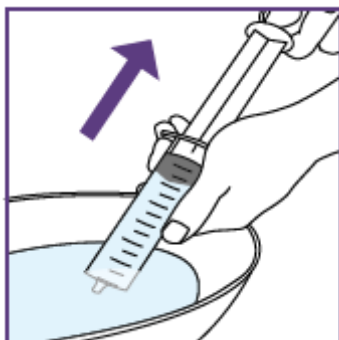


- b. Verificați data de expirare de pe eticheta furnizată pe cutie.  
**Nu** utilizați medicamentul dacă acesta a expirat.

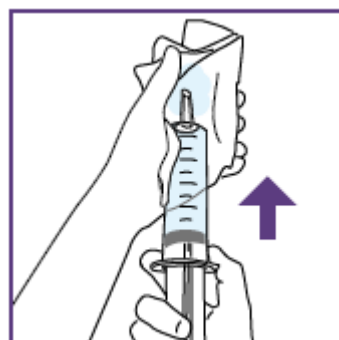
- c. Obțineți următoarele articole suplimentare:
- Recipient cu cel puțin 150 ml de apă:
    - Fie apă proaspătă de la robinet, fie apă minerală necarbogazoasă (apă plată)
    - Apa trebuie să fie la temperatura camerei
  - Șervețel pentru absorbirea excesului de apă

### Pasul 1.2: Umplerea volumului necesar de apă

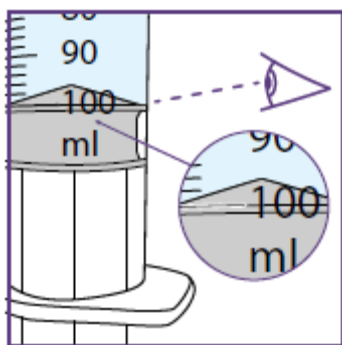
De câte ori începeți un nou ambalaj, utilizați numai materialele noi conținute în ambalajul nou.



- a. Dezambalați seringă de apă.
- b. Introduceți deschiderea seringii de apă în recipientul cu apă.
- c. Extrageți un volum mai mare de 100 ml.  
Pentru a face acest lucru, trageți tija pistonului spre dumneavoastră și asigurați-vă că deschiderea seringii de apă rămâne tot timpul în apă. Acest lucru va evita bulele de aer în seringă.
- d. Scoateți seringă din apă.



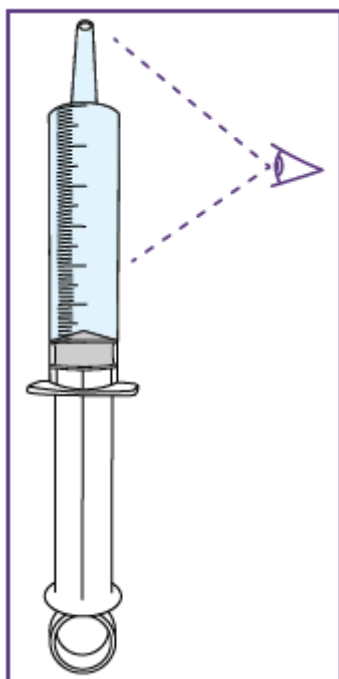
- e. Întoarceți seringă de apă într-un mod în care deschiderea să fie îndreptată în sus.  
→ Orice bule de aer se vor îndrepta spre partea de sus atunci când seringă este ținută în sus.  
Bateți cu degetele pentru a deplasa suplimentar orice bulă de aer către partea de sus.



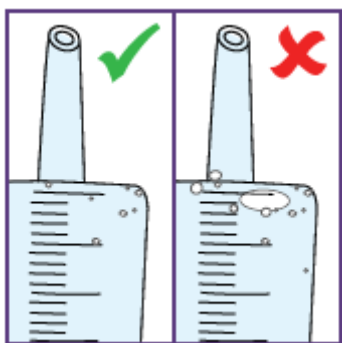
- f. Împingeți tija pistonului până ce inelul de sus al pistonului atinge semnul de la 100 ml.  
 → Atunci când împingeți pistonul poate ieși apă din partea de sus a seringii de apă. Această apă poate fi absorbită cu un serveteț.

	<b>Informații de precauție:</b>
--	---------------------------------

Inelul de sus al pistonului negru **trebuie să fie precis la linie cu semnul de 100 ml** pentru a putea ajunge la concentrația corectă de suspensie.



- g. Continuați să țineți seringă de apă cu deschiderea orientată în sus și verificați cu atenție apa din seringă:
- să aibă volumul corect,
  - dacă conține bule de aer.
- Bulele mai mici de aer nu au o importanță deosebită, dar bulele de aer mari sunt critice. Vezi mai jos mai multe explicații despre ce trebuie să faceți.



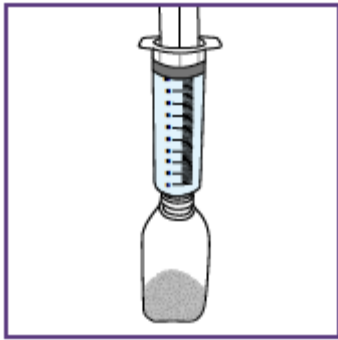
- h. **Dacă seringă nu este încărcată corect sau conține prea mult aer:**
- Goliți seringă de apă
  - Repetați pașii de la b. la h.

### Pasul 1.3: Adăugarea apei la granule

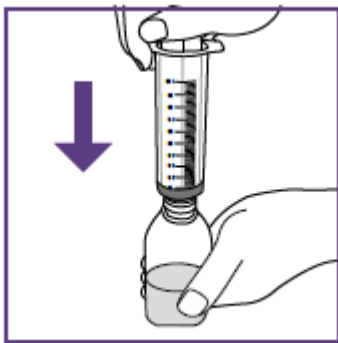
- a. **Dacă granulele din flacon par să fie închegate:**
- Bateți ușor flaconul pe mână.
  - **Aveți grijă** deoarece flaconul este fabricat din sticlă.



b. Deșurubați capacul securizat pentru copii al flaconului (împingeți în jos și răsuciți în sens opus acelor de ceas).



c. Poziționați seringă de apă umplută la marginea de sus a deschiderii flaconului



d. Țineți ferm flaconul.  
e. Apăsați lent în jos tija pistonului.  
**Trebuie transferat întregul volum de apă în flacon.**  
f. Aruncați seringă de apă în coșul de gunoi menajer.

#### Pasul 1.4: Potrivirea adaptorului și amestecarea suspensiei orale

Adaptorul este utilizat pentru a umple seringă albastră cu suspensie.

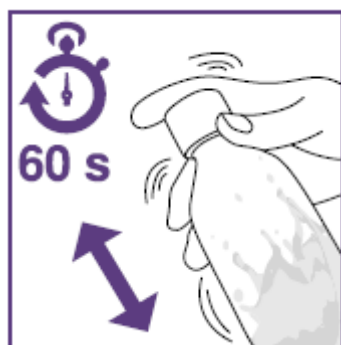
a. Dezambalați adaptorul flaconului



b. Împingeți adaptorul complet în gâtul flaconului

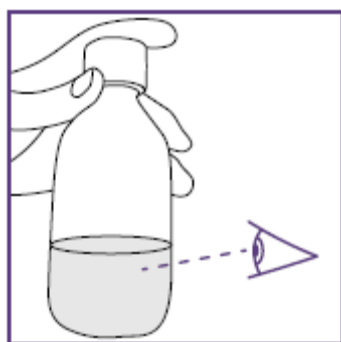


c. Închideți strâns flaconul cu capacul cu filet.



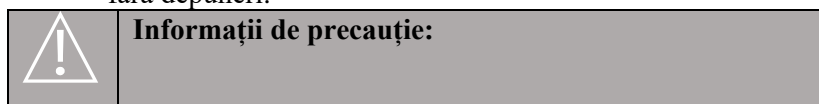
d. Agitați ușor flaconul timp de cel puțin 60 secunde.

→ Acest lucru are scopul de a furniza o suspensie bine amestecată.



e. Verificați dacă suspensia este bine amestecată:

- fără închegări
- fără depuneri.



Pentru a garanta doza corectă, suspensia trebuie să nu conțină nicio închegare sau depunere.

f. **Dacă există închegări sau sedimente**, repetați pașii de la d. la f.

→ Când nu rămân aglomerări sau depozite, suspensia este pregătită pentru utilizare.

**Nu adăugați mai multă apă în flacon.**

Suspensia are o perioadă de valabilitate de 14 zile la temperatura camerei.



g. Notați data de expirare a suspensiei tocmai preparate pe eticheta flaconului

**Data preparării + 14 zile**

Pictograma indicată este doar un exemplu.

## 2. Configurarea dozei prescrise pe fiecare seringă albastră nouă

**Pentru a preveni supradozarea sau subdozarea, este necesară o doză exactă de suspensie.**

Înainte de a scoate prima doză din flacon, seringă albastră inclusă trebuie configurată pe baza dozei prescrise de către medicul copilului dumneavoastră. Aceste informații pot fi găsite în zona dedicată a cutiei. Dacă nu au fost introduse informații aici, verificați cu medicul copilului sau cu farmacistul.

După configurarea dozei, aceeași seringă albastră poate fi utilizată pentru toate administrările din flaconul de suspensie preparat la pasul 1.

**Odată ce doza a fost fixată pe seringă albastră, nu mai poate fi modificată.**

### **Pasul 2.1 Selectarea unei seringi albastre adecvate**

În acest ambalaj sunt incluse dispozitive de dozare cu capacități diferite:

**seringi albastre de 5 ml pentru doze de la 1 ml la 5 ml**

**seringi albastre de 10 ml pentru doze de la 5 ml la 10 ml**

- a. Alegeți seringă albastră adecvată pe baza dozei prescrise de medicul copilului dumneavoastră.  
Celelalte seringi albastre nu sunt necesare.
- b. Dezambalați seringă albastră.

**Notă:**

**Nu scoateți eticheta detașabilă înainte de a vă indica Instrucțiunile de utilizare acest lucru.**

Seringa albastră are un buton **roșu** pentru ajustarea volumului.

Acest buton este acoperit inițial de o etichetă detașabilă.

Prin apăsarea butonului roșu se configurează volumul seringii, care se poate face o singură dată.

**Nu apăsați butonul roșu înainte ca Instrucțiunile de utilizare să vă indice acest lucru.**

După ce a fost apăsat butonul **roșu**, volumul nu mai poate fi ajustat.

### **Pasul 2.2: Configurarea dozei necesare pe noua seringă albastră**

Pe seringă albastră este prezentă o scală (ml).

Scala seringii albastre de 5 ml începe cu 1 ml. Gradațiile sunt în trepte de 0,2 ml.

Scala seringii albastre de 10 ml începe cu 2 ml. Gradațiile sunt în trepte de 0,5 ml.



- a. Analizați doza furnizată în câmpul respectiv de pe exteriorul cutiei.

**Notă:**

Utilizați seringă albastră de 10 ml pentru doze prescrise mai mari de 10 ml, după cum urmează:

Doza de 15 ml: 2 seringi albastre x 7,5 ml

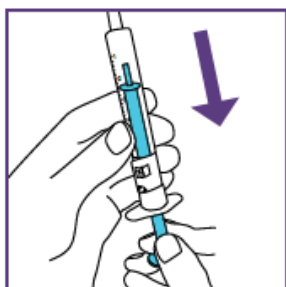
Doza de 20 ml: 2 seringi albastre x 10 ml

- b. **Dacă nu sunt disponibile informații:**

Cereți farmacistului sau medicului dumneavoastră să le furnizeze.



c. Țineți seringă albastră cu deschiderea în sus



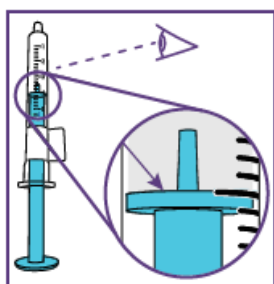
d. Trageți **lent** de tija pistonului până ce marginea de sus atinge semnul volumului care urmează să fie administrat.

→ Atunci când deplasați tija pistonului, puteți auzi un „clic” pentru fiecare treaptă a volumului ajustabil.



#### Informații de precauție:

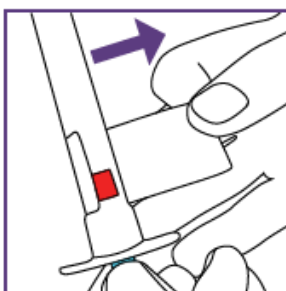
Marginea de sus a pistonului **trebuie să fie exact în linie** cu semnul corect al volumului care urmează să fie administrat.



Pictograma indicată este numai un exemplu. Volumul dumneavoastră poate fi diferit.

**Aveți grijă, nu** trageți pistonul peste volumul care trebuie administrat.

**Aveți grijă, nu** apăsați eticheta atunci când trageți de piston.



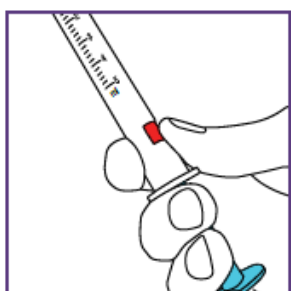
e. Scoateți **complet** eticheta de pe seringă albastră.

→ Acum puteți vedea butonul **roșu** pentru configurarea volumului.

f. Verificați poziția pistonului din nou. Asigurați-vă că marginea superioară a pistonului este exact în linie cu semnul corect al volumului care urmează să fie administrat.

g. **Dacă poziția pistonului albastru nu se potrivește cu volumul necesar:**

Ajustați-l ca atare



h. Dacă poziția pistonului albastru se potrivește cu volumul cerut, împingeți butonul **roșu** pentru a fixa ajustarea.

→ Doza necesară este acum configurată.

→ Apăsarea butonului roșu va produce un alt sunet de clic.

Sunetul de clic nu se va mai putea auzi ulterior.

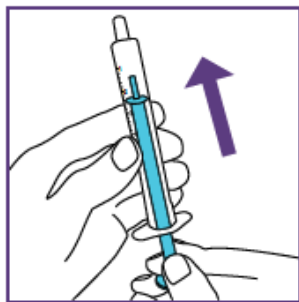


#### Informații de precauție:

Dacă observați că a fost selectată doza greșită (butonul roșu a fost împins, când pistonul a fost poziționat greșit) utilizați seringă albastră de rezervă corespunzătoare.

Repeți pașii de la a. la h. cu o nouă seringă albastră.

- i. Împingeți pistonul în sus în seringă albastră cât de mult se poate.  
→ Seringă albastră poate fi acum folosită.



### 3. Administrarea suspensiei orale

Urmați pașii descriși mai jos pentru fiecare administrare necesară.

#### Pasul 3.1: Amestecarea suspensiei orale

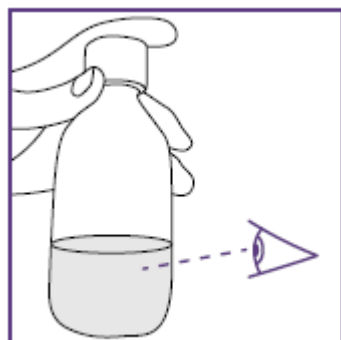


#### Informații de precauție:

Lăsați suspensia să ajungă la temperatura camerei dacă a fost păstrată la frigider.

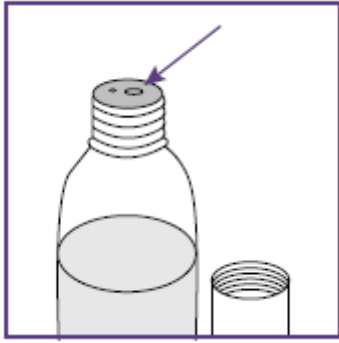


- a. Agitați **ușor** flaconul **timp de cel puțin 10 secunde** înainte de fiecare doză.  
→ Aceasta are scopul de a furniza o suspensie bine amestecată.



- b. Verificați dacă suspensia este bine amestecată, adică:
- fără închegări
  - fără depuneri.
- c. **Dacă există închegări sau depuneri:**  
Repețiți pașii a. și b.

- d. Agitarea flaconului poate duce la formarea de spumă.  
Lăsați flaconul să stea un timp până ce spuma se dizolvă.



e. Deșurubați capacul flaconului, dar păstrați adaptorul în vârful flaconului.

**Notă:**

Deschiderea mai mare vizibilă pe adaptor este utilizată pentru a conecta seringă albastră.

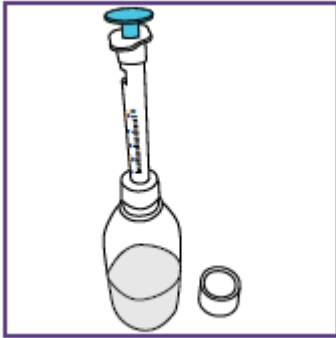
Pe suprafața adaptorului flaconului trebuie să nu existe lichid.

f. **Dacă există lichid pe adaptor:**

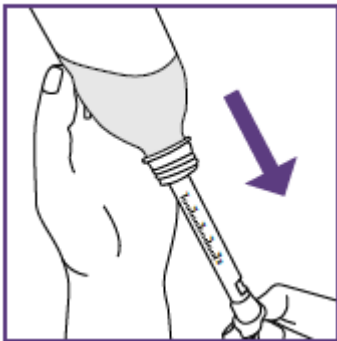
Eliminați lichidul cu un șervețel curat

### Pasul 3.2: Extragerea dozei necesare

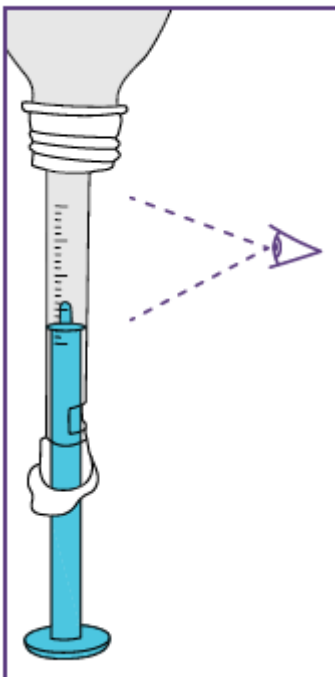
- a. Țineți flaconul în poziție verticală. Introduceți vârful seringii albastre **complet** în deschiderea mare a adaptorului

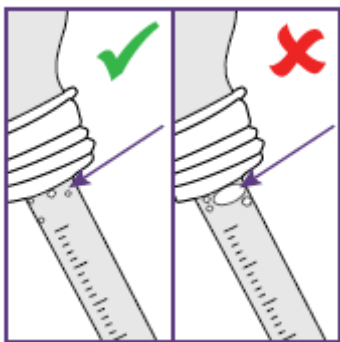


- b. Întoarceți flaconul cu capul în jos.  
c. Trageți **lent** de tija pistonului până ce se oprește (adică se atinge doza configurată).



- d. Verificați cu atenție dacă există aer în seringa albastră. Bulele mai mici de aer nu au o importanță deosebită.



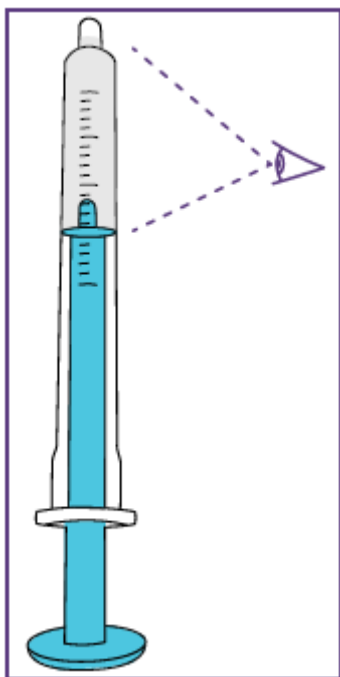


**e. Dacă există bule mai mari de aer:**

- Introduceți înapoi în flacon suspensia, împingând tija pistonului înapoi în seringă albastră cât de mult se poate.
- Repetați pașii de la b. la e.

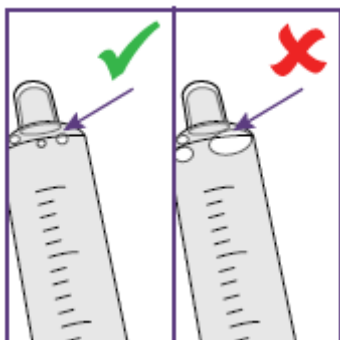
f. Întoarceți flaconul în poziție verticală.

g. Scoateți **cu atenție** seringă albastră de pe adaptor



h. Țineți seringă albastră în poziție verticală și verificați:

- să fie umplut vârful seringii albastre
- dacă a fost umplută doza corectă în seringă albastră
- că nu sunt prezente bule mari de aer.



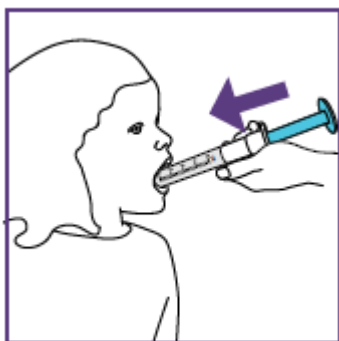
**i. Dacă există bule mai mari de aer sau aer la vârful:**

- Introduceți din nou vârful seringii albastre complet în deschiderea mare a adaptorului
- Reintroduceți suspensia înapoi în flacon apăsând tija pistonului în seringă albastră cât de mult se poate.
- Repetați pașii de la b. la h. până când nu se văd bule mari de aer.

j. Închideți flaconul cu capacul cu filet.

Administrați suspensia imediat după umplerea seringii albastre (pasul 3.3)

### Pasul 3.3: Administrarea dozei prescrise



- a. Introduceți seringă albastră în gura pacientului.
- b. Îndreptați vârful înspre obraz pentru a permite înghițirea naturală.
- c. Împingeți **lent** tija pistonului până când se oprește pistonul (seringa albastră este complet goală).
- d. Asigurați-vă că pacientul înghite întreaga doză.



#### Informații de precauție:

#### **Pacientul trebuie să înghită doza completă de medicament.**

Dacă doza nu este înghițită complet în mod repetat sau dacă pacientul are vărsături, consultați-l pe medicul dumneavoastră pentru instrucțiuni suplimentare.



- e. Încurajați pacientul să bea o porție uzuală de lichid.
  - Pentru un sugar cu vârsta de 6 luni, de exemplu, aceasta poate fi reprezentată de 20 ml.
  - Aceasta poate fi și alăptarea
  - Pentru un adolescent poate fi un volum de până la 240 ml.

### 4. Curățarea și păstrarea

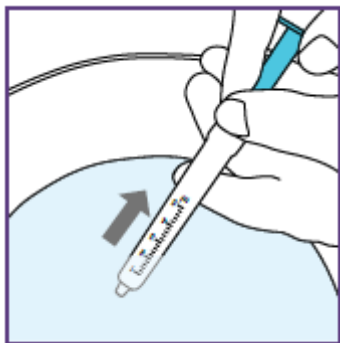
#### **Seringa albastră trebuie curățată după fiecare aplicare.**

Urmați pașii de mai jos pentru a curăța dispozitivul. În total sunt necesare **trei** cicluri de curățare pentru a asigura curățarea adecvată.

Înainte de a începe, veți avea nevoie de următoarele echipamente pentru pasul 4.1:

- Luați două recipiente (cum ar fi o cană sau un bol)
  - un recipient umplut cu apă potabilă,
  - celălalt recipient gol

#### Pasul 4.1: Curățarea




- a. Introduceți vârful seringii albastre în recipientul cu apă.
- b. Extrageți apa până ce tija pistonului se oprește.




- c. Goliți seringă albastră în recipientul gol pregătit

- d. Repetați pașii de la a. la c. **de încă două ori.**
- e. După curățare, împingeți tija pistonului înapoi până se oprește.
- f. Uscați suprafața exterioară a seringii cu un șervețel curat


	<b>Informații de precauție:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Nu curățați seringă albastră în mașina de spălat vase.</li><li>▪ Nu fierbeți niciodată seringă albastră.</li></ul>	

#### Pasul 4.2: Păstrarea

Păstrați seringă albastră într-un loc curat și uscat până la următoarea utilizare, de exemplu, păstrați-o în cutia în care v-a fost dat Xarelto.  
A se feri de lumina soarelui.

	<b>Informații de precauție:</b>
Seringă albastră <b>poate fi utilizată timp de până la 14 zile.</b>	

Păstrați suspensia la temperaturi sub 30°C.

	<b>Informații de precauție:</b>
<p><b>A nu se congela suspensia.</b> Suspensia preparată este stabilă timp de până la 14 zile (data preparării plus 14 zile). <b>Nu lăsați Xarelto la vederea și îndemâna copiilor.</b> A se păstra suspensia preparată în poziție verticală.</p>	

## **5. Eliminarea**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.



#### **Anexa IV**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la raportul final al studiului studiul non-intervențional PASS impus pentru medicamentul/medicamentele menționat(e) mai sus, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

PRAC consideră că este adecvată sumarizarea rezultatelor cheie din programul impus PASS, care a fost desfășurat în 3 țări ale EU și în Regatul Unit și care a cuprins mai mult de 40000 de pacienți în indicația de prevenire a tromboemboliei venoase (TEV) și 162000 de pacienți în indicația de fibrilație atrială non-valvulară, și reflectate în RCP, la pct 5.1 Proprietăți farmacodinamice din informațiile referitoare la medicament.

În plus, prin finalizarea acestui program de studii de categorie 1, se justifică eliminarea afirmației cu privire la monitorizarea suplimentară și a triunghiului negru din informațiile despre medicament. Anexa II la informațiile despre medicament trebuie să fie, de asemenea, actualizată pentru a elimina această condiție.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile privind raportul final al studiului PASS, PRAC a considerat că sunt justificate modificări ale informațiilor despre medicament și modificări ale condițiilor de autorizare pe piață

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru medicamentul/medicamentele menționat(e) mai sus, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru acest(e) medicament/medicamente este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.