



Science for a Better Life

# **Xarelto®**

Bayer S.A.  
Comprimido revestido  
10 mg



Science for a Better Life

## **Xarelto® rivaroxabana**

### **APRESENTAÇÕES**

Xarelto® (rivaroxabana) é apresentado na forma de comprimidos revestidos em cartucho com blister contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos de 10 mg.

### **USO ORAL**

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 10 mg de rivaroxabana.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, óxido férrico vermelho, macrogol, dióxido de titânio

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

Xarelto® (rivaroxabana) é indicado para a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV) em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores.

O programa clínico da rivaroxabana foi elaborado para demonstrar a eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) para a prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV), por exemplo, trombose venosa profunda (TVP) proximal e distal e embolia pulmonar (EP) em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores. Mais de 9.500 pacientes (7.050 em cirurgia de artroplastia total do quadril e 2.531 em cirurgia de artroplastia total do joelho) foram estudados em estudos clínicos de fase III controlados, duplo-cegos, randomizados, programa RECORD.

Xarelto® (rivaroxabana), em dose de 10 mg uma vez ao dia, iniciada no mínimo 6 horas após a cirurgia, foi comparada a 40 mg de enoxaparina uma vez ao dia, iniciada em 12 horas antes da cirurgia.

Em três estudos de fase III (ver Tabela 1), a rivaroxabana reduziu significativamente a taxa de TEV total (qualquer TVP venograficamente detectada ou sintomática, EP não-fatal ou morte) e de TEV maior (TVP proximal, EP não-fatal e morte relacionada ao TEV), os desfechos finais (“endpoints”) de eficácia primária e secundária maior pré-especificados. Além disso, em todos os três estudos, a taxa de TEV sintomático (TVP sintomática, EP não-fatal, morte relacionada a um TEV) foi menor nos pacientes tratados com Xarelto® (rivaroxabana), em comparação aos pacientes tratados com enoxaparina.



Science for a Better Life

O objetivo final principal de segurança, sangramento importante, mostrou taxas comparáveis para pacientes tratados com 10 mg de Xarelto® (rivaroxabana), em comparação a 40 mg de enoxaparina.

**Tabela 1: Resultados de eficácia e segurança dos estudos clínicos de fase III**

	<b>RECORD 1</b>			<b>RECORD 2</b>			<b>RECORD 3</b>		
<b>População do Estudo</b>	<b>4.541 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do quadril</b>			<b>2.509 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do quadril</b>			<b>2.531 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do joelho</b>		
<b>Dosagem e Duração Do Tratamento</b>	rivaroxabana 10 mg 1x/d 35 ± 4 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 35 ± 4 dias	p	rivaroxabana 10 mg 1x/d 35 ± 4 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 12 ± 2 dias	p	rivaroxabana 10 mg 1x/d 12 ± 2 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 12 ± 2 dias	p
<b>TEVs totais</b>	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
<b>Taxa de TEVs importantes</b>	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
<b>TEVs sintomáticos</b>	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
<b>Sangramentos importantes</b>	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

A análise dos resultados agrupados dos ensaios clínicos de fase III corroborou os dados obtidos nos estudos individuais referentes à redução de TEVs totais, de TEVs importantes e de TEVs sintomáticos com 10 mg de Xarelto® (rivaroxabana) uma vez ao dia, em comparação a 40 mg de enoxaparina uma vez ao dia.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### ➤ Propriedades farmacodinâmicas

A rivaroxabana é um inibidor direto altamente seletivo do fator Xa com biodisponibilidade oral.

A ativação do fator X a fator Xa (FXa) por meio das vias intrínseca e extrínseca desempenha um papel central na cascata da coagulação sanguínea. O FXa converte diretamente a protrombina em trombina por meio do complexo de protrombinase e, finalmente, esta reação leva à formação do coágulo de fibrina e à ativação das plaquetas pela trombina. Uma molécula de FXa é capaz de gerar mais de 1.000 moléculas de trombina devido à natureza amplificadora da cascata da coagulação. Além disso, a taxa de reação do FXa ligado à protrombinase aumenta 300.000 vezes, em comparação à do FXa livre, e causa uma descarga explosiva de geração de trombina. Os inibidores seletivos de FXa podem encerrar a descarga amplificada de geração de trombina. Consequentemente, diversos testes de coagulação específicos e globais são afetados pela rivaroxabana. Foi observada inibição dose-dependente da atividade do fator Xa em humanos.

O tempo de protrombina (TP) é influenciado pela rivaroxabana de um modo dose-dependente com uma correlação estreita com as concentrações plasmáticas (o valor de r é



Science for a Better Life

igual a 0,98) se for usado o reagente Neoplastin<sup>®</sup> (tromboplastina liofilizada obtida a partir de cérebro de coelho) para a realização deste ensaio.

Outros reagentes proporcionariam resultados diferentes. A leitura do TP deve ser feita em segundos porque a RNI (Relação Normalizada Internacional) é calibrada e validada somente para cumarínicos e não pode ser usada para qualquer outro anticoagulante. Em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica de grande porte, os percentis 5/95 para TP (Neoplastin<sup>®</sup>) 2-4 horas depois da ingestão do comprimido (por exemplo, no momento de efeito máximo) variaram de 13 a 25 segundos.

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e o HepTest<sup>®</sup> também se prolongam dependendo da dose; entretanto, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico da rivaroxabana. A atividade anti-fator Xa também é influenciada pela rivaroxabana; todavia, não existe padrão para calibração.

Não há necessidade de monitorar os parâmetros de coagulação durante o tratamento clínico de rotina com Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana).

### ➤ **Propriedades farmacocinéticas**

#### **- Absorção e biodisponibilidade**

A rivaroxabana é rapidamente absorvida, atingindo concentrações máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido.

A absorção oral da rivaroxabana é quase completa e a biodisponibilidade oral é alta (80–100%) para dose de 2,5 mg e 10 mg, independente das condições de jejum/alimentação.

A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou a  $C_{\text{máx}}$  da rivaroxabana na dose de 10 mg. O comprimido de 10 mg de Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) pode ser tomado com ou sem alimento (ver “Posologia e Modo de Usar”).

A variabilidade da farmacocinética da rivaroxabana é moderada, com variabilidade interindividual (CV%) de 30% a 40%.

A absorção da rivaroxabana é dependente do local de liberação do princípio ativo no trato gastrointestinal. Foi relatada uma diminuição de 29% e 56% na AUC e  $C_{\text{máx}}$  quando o granulado de rivaroxabana é liberado no intestino delgado proximal em comparação com o comprimido. A exposição é ainda mais reduzida quando o princípio ativo é liberado no intestino delgado distal, ou no cólon ascendente. Deve-se evitar a administração da rivaroxabana distante ao estômago que pode resultar em redução da absorção e da exposição ao princípio ativo.

A biodisponibilidade (AUC e  $C_{\text{máx}}$ ) foi comparável entre 20 mg de rivaroxabana administrados por via oral como comprimido triturado misturado a purê de maçã, ou suspensão em água e administrada por sonda gástrica seguido por uma refeição líquida, comparada a um comprimido inteiro. Como o perfil farmacocinético da rivaroxabana é previsível e dose-proporcional, os resultados de biodisponibilidade desse estudo são provavelmente aplicáveis para as doses mais baixas de rivaroxabana.

#### **- Distribuição**



Science for a Better Life

A ligação às proteínas plasmáticas em humanos é alta, aproximadamente de 92% a 95%, sendo a albumina sérica o principal componente de ligação. O volume de distribuição é moderado, sendo  $V_{ss}$  de aproximadamente 50 L.

#### **- Metabolismo e eliminação**

Aproximadamente 2/3 da dose administrada de rivaroxabana, sofrem degradação metabólica, com metade sendo eliminada via renal e a outra metade, via fecal. Os demais 1/3 da dose administrada são diretamente excretados pelos rins como fármaco inalterado na urina, principalmente por secreção renal ativa.

A rivaroxabana é metabolizada por meio de CYP3A4, CYP2J2 e de mecanismos independentes do CYP. A degradação oxidativa da fração morfolinona e a hidrólise das ligações amida são os principais locais de biotransformação.

Com base em investigações in vitro, a rivaroxabana é um substrato das proteínas transportadoras gp-P (glicoproteína-P) e Bcrp (proteína de resistência ao câncer de mama). A rivaroxabana inalterada é o composto mais importante no plasma humano, não estando presentes metabólitos maiores ou ativos circulantes. Com uma depuração sistêmica de cerca de 10 L/h, a rivaroxabana pode ser classificada como um fármaco de baixa depuração. A eliminação da rivaroxabana do plasma ocorreu com meias-vidas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens e com meias-vidas terminais de 11 a 13 horas em idosos.

#### **- Pacientes geriátricos**

Pacientes idosos apresentaram concentrações plasmáticas mais altas que pacientes mais jovens, com valores médios de AUC aproximadamente 1,5 vezes maiores, devido principalmente à redução (aparente) da depuração total e renal (ver “Posologia e Modo de Usar”).

#### **- Gênero**

Não há diferenças clinicamente relevantes da farmacocinética entre pacientes homens e mulheres (ver “Posologia e Modo de Usar”).

#### **- Peso corporal**

Pesos corpóreos extremos (<50 kg vs >120 kg) tiveram apenas pequena influência nas concentrações plasmáticas de rivaroxabana (menos de 25%) (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Dados agrupados obtidos dos estudos clínicos RECORD 1, RECORD 2 e RECORD 3 demonstraram que existe uma tendência a aumento do risco de sangramento em pacientes com peso corpóreo acima de 110 kg.

#### **- Crianças e adolescentes**

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver “Posologia e Modo de Usar”).

#### **- Diferenças étnicas**



Science for a Better Life

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre pacientes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses em relação à farmacocinética e farmacodinâmica (ver “Posologia e Modo de Usar”).

### **- Insuficiência hepática**

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética da rivaroxabana foi estudado em indivíduos categorizados de acordo com a classificação Child Pugh, um procedimento padrão no desenvolvimento clínico. O propósito original da classificação Child Pugh é avaliar o prognóstico da doença hepática crônica, principalmente cirrose. Em pacientes nos quais o uso de anticoagulantes é pretendido, o aspecto crítico da insuficiência hepática é a redução da síntese de fatores de coagulação normais no fígado. Uma vez que este aspecto é considerado em apenas uma das cinco medições clínicas/bioquímicas que compõem o sistema de classificação Child Pugh, o risco de sangramento em pacientes pode não ser claramente correlacionado com esta classificação. A decisão de tratar os pacientes com anticoagulantes deve ser, portanto, tomada independentemente da classificação Child Pugh.

Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante.

Pacientes cirróticos com insuficiência hepática leve (classificados como Child Pugh A) apresentaram apenas pequenas alterações na farmacocinética da rivaroxabana (aumento de 1,2 vezes da AUC, em média), próximas das de seu respectivo grupo controle saudável. Nenhuma diferença relevante nas propriedades farmacodinâmicas foi observada entre estes grupos.

Em pacientes cirróticos com insuficiência hepática moderada (classificados como Child Pugh B), a média da AUC da rivaroxabana foi significativamente aumentada em 2,3 vezes comparada com voluntários saudáveis, devido à importante insuficiência na depuração do fármaco, o que indica uma significativa doença hepática. A AUC da fração não-ligada foi aumentada em 2,6 vezes. Não há dados em pacientes com insuficiência hepática grave. A inibição da atividade do fator Xa foi aumentada por um fator de 2,6 quando comparada a voluntários saudáveis; o prolongamento do TP foi similarmente aumentado por um fator de 2,1. O teste global de coagulação TP avalia a via extrínseca que compreende os fatores de coagulação VII, X, V, II e I que são sintetizados no fígado. Pacientes com insuficiência hepática moderada foram mais sensíveis à rivaroxabana, resultando em uma relação mais acentuada de Farmacocinética/Farmacodinâmica entre concentração e TP.

Não há dados disponíveis para pacientes Child Pugh C (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Contraindicações”).

### **- Insuficiência renal**

Houve um aumento na exposição à rivaroxabana inversamente correlacionada com a diminuição da função renal, como avaliado pela medida da depuração de creatinina.

Em indivíduos com insuficiência renal leve ( $ClCr \leq 80-50$  mL/min), moderada ( $ClCr < 50-30$  mL/min) ou grave ( $ClCr < 30-15$  mL/min), as concentrações plasmáticas de rivaroxabana (AUC) foram 1,4; 1,5 e 1,6 vezes maiores, respectivamente, comparadas com



Science for a Better Life

voluntários sadios (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”). Aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais pronunciados (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).

Em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada ou grave, a inibição total da atividade do fator Xa foi aumentada por um fator de 1,5; 1,9 e 2,0, respectivamente, quando comparada com voluntários sadios; o prolongamento do TP foi similarmente aumentado por um fator de 1,3; 2,2 e 2,4, respectivamente. Não há dados em pacientes com  $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$ .

O uso não é recomendado em pacientes com depuração de creatinina  $< 15 \text{ mL/min}$ .

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina 15-30 mL/min) (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).

Devido à doença de base, pacientes com insuficiência renal grave apresentam risco aumentado de sangramento e trombose.

#### **- Administração Concomitante de Potentes Indutores da CYP3A4**

Em um estudo de fase I, a coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com a rifampicina, um potente indutor da isoenzima CYP3A4 e gp-P (glicoproteína-P), levou a uma redução de aproximadamente 50% na AUC média da rivaroxabana, com reduções paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos (ver “Interações Medicamentosas”).

Em um estudo fase IIa, a relação PK/PD de um regime de dose adaptado de rivaroxabana adaptada (30 mg duas vezes ao dia nas primeiras três semanas de tratamento, seguidos por 20 mg duas vezes ao dia) foi estudada em 19 pacientes tratados para TVP ou EP e que, concomitantemente foram medicados com um potente indutor da isoenzima CYP3A4 e gp-P (rifampicina ou fenitoína). O regime de dose adaptado nesses pacientes levou a uma exposição e farmacodinâmica similares, quando comparado a pacientes tratados para TVP (15 mg duas vezes ao dia nas primeiras três semanas de tratamento, seguido por 20 mg uma vez ao dia) sem a administração concomitante de um potente indutor da isoenzima CYP3A4.

#### **➤ Dados de segurança pré-clínicos**

A avaliação de segurança pré-clínica em dados de estudos convencionais e apropriados de segurança farmacológica, toxicidade de dose única e de doses repetidas, genotoxicidade, fototoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade para a reprodução não revelaram riscos especiais para humanos. Não foi observada toxicidade órgão-específica da rivaroxabana até a mais alta dose testada.

#### **- Segurança farmacológica**

As funções cardiovascular, respiratória e do SNC não foram afetadas. Não se observou potencial pró-arritmogênico.

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes na motilidade gastrointestinal, função hepática, função renal e níveis de glicose sanguínea.



Science for a Better Life

### **- Toxicidade aguda e de doses repetidas**

A rivaroxabana mostrou baixa toxicidade aguda em ratos e camundongos.

A rivaroxabana foi testada em estudos de doses repetidas por até 6 meses em ratos e por até 12 meses em cães. Com base no modo de ação farmacológico, não se pôde estabelecer NOEL (Nível de efeito não observado) em razão dos efeitos sobre o tempo de coagulação. Todos os achados adversos, exceto uma discreta redução do ganho de peso corporal em ratos e cães, puderam ser relacionados a um efeito farmacológico exagerado do composto. Em cães com exposições muito altas, foram observados sangramentos importantes espontâneos. Os NOAELs (Níveis de efeitos adversos não observados) após exposição crônica são 12,5 mg/kg em ratos e 5 mg/kg em cães.

### **- Carcinogenicidade**

A rivaroxabana foi testada até 60 mg/kg/dia, atingindo níveis de exposição semelhantes aos seres humanos (camundongo) ou até 3,6 vezes maiores (ratos) do que nos seres humanos.

A rivaroxabana não apresentou potencial carcinogênico em ratos e camundongos.

### **- Toxicologia para a reprodução**

A rivaroxabana foi testada em estudos de toxicidade para o desenvolvimento em níveis de exposição de até 14 vezes (rato) e de até 33 vezes (coelho) acima da exposição terapêutica em humanos. O perfil toxicológico se caracteriza principalmente por toxicidade materna causada por efeitos farmacodinâmicos exagerados. Até a dose mais alta testada, não se identificou potencial teratogênico primário (ver “Gravidez e lactação”).

A radioatividade relacionada à  $[C^{14}]$  rivaroxabana penetrou a barreira placentária em ratos. Em nenhum dos órgãos e tecidos fetais, a exposição, em termos de concentrações máximas ou AUC, excedeu a exposição sanguínea materna. A exposição média nos fetos, baseada na AUC (0-24), alcançou cerca de 20% da exposição no sangue materno. As glândulas mamárias tinham uma AUC aproximadamente equivalente à do sangue, o que indica secreção de radioatividade no leite (ver “Gravidez e lactação”).

A rivaroxabana não mostrou efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina até 200 mg/kg (ver “Gravidez e lactação”).

### **- Lactação**

Administrou-se  $[C^{14}]$  rivaroxabana por via oral a ratas Wistar lactantes (dias 8 a 10 do pós-parto) em dose oral única de 3 mg/kg de peso corporal.

A radioatividade relacionada à  $[C^{14}]$  rivaroxabana foi secretada no leite das ratas lactantes apenas em uma pequena extensão em relação à dose administrada: a quantidade estimada de radioatividade excretada com o leite foi de 2,12% da dose materna no prazo de 32 horas após a administração (ver “Gravidez e lactação”).

### **- Genotoxicidade**





Science for a Better Life

Não se observou genotoxicidade num teste para mutação genética em bactérias (Teste de Ames), um teste in vitro para aberrações cromossômicas ou no teste in vivo do micronúcleo.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do produto (ver “Composição”); em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, sangramento intracraniano, sangramento gastrointestinal); e ainda em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).**

**Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) em mulheres grávidas. Dados em animais mostram que a rivaroxabana atravessa a barreira placentária. Portanto, o uso de Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado durante toda a gravidez (ver “Gravidez e lactação” e “Dados de segurança pré-clínicos”).**

**Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) em mulheres lactantes. Dados em animais indicam que a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) só pode ser administrado depois que for descontinuada a amamentação (ver “Gravidez e lactação” e “Dados de segurança pré-clínicos”).**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **➤ Risco de sangramento**

**Xarelto® (rivaroxabana), como outros antitrombóticos, deve ser utilizado com cautela em pacientes com risco aumentado de sangramento, tais como:**

- distúrbios hemorrágicos adquiridos ou congênitos;
- hipertensão arterial grave não controlada;
- doença gastrointestinal ulcerativa ativa;
- úlceras gastrintestinais recentes;
- retinopatia vascular;
- hemorragia intracraniana ou intracerebral recente;
- anormalidades vasculares intraespinais ou intracerebrais;
- cirurgia cerebral, espinhal ou oftalmológica recente;
- bronquiectasia ou história de sangramento pulmonar.

**Deve-se ter cuidado se os pacientes forem tratados concomitantemente com fármacos que interferem na hemostasia, como os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), os inibidores da agregação plaquetária ou outros antitrombóticos.**

**Pode-se considerar tratamento profilático adequado para pacientes com risco de doença ulcerativa gastrointestinal (ver “Interações Medicamentosas”).**

**Qualquer queda de hemoglobina ou da pressão arterial sem explicação deve levar à investigação de um local com sangramento.**



Science for a Better Life

➤ **Anestesia neuraxial (epidural/espinal)**

Quando anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou uma punção espinal é realizada, os pacientes tratados com antitrombóticos para prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolver hematoma epidural ou espinal que pode resultar em paralisia prolongada.

O risco destes eventos é ainda maior pelo uso de cateteres epidurais de demora ou pelo uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia. O risco também pode aumentar por punção epidural ou espinal traumática ou repetida.

Pacientes devem ser frequentemente monitorados para sinais e sintomas de alteração neurológica (por exemplo, torpor ou fraqueza das pernas, disfunção intestinal ou da bexiga). Se forem observados déficits neurológicos, serão necessários diagnóstico e tratamento urgentes.

O médico deve considerar o benefício em potencial em relação ao risco antes da intervenção neuraxial em pacientes anticoagulados ou que vão ser anticoagulados para trombopprofilaxia.

Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de rivaroxabana e anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou punção espinal, considerar o perfil farmacocinético de rivaroxabana. A inserção ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando o efeito anticoagulante de rivaroxabana é estimado ser baixo (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Um cateter epidural não deve ser removido antes de 18 horas após a última administração de Xarelto® (rivaroxabana).

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser administrado, pelo menos, 6 horas após a remoção do cateter.

Se ocorrer punção traumática, a administração de Xarelto® (rivaroxabana) deverá ser adiada por 24 horas.

➤ **Cirurgia e intervenções**

Se um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica forem necessários, Xarelto® (rivaroxabana) 10 mg deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível, e com base no julgamento clínico do médico.

Se o procedimento não puder ser adiado, o aumento do risco de sangramento deve ser avaliado em relação à urgência de tal intervenção.

A administração de Xarelto® (rivaroxabana) deve ser reiniciada o mais rapidamente possível após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica, desde que a situação clínica do paciente permita e a hemostasia adequada tenha sido estabelecida (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

➤ **Insuficiência renal**

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal moderada (ClCr < 50-30 mL/min) que estejam recebendo comediações que levam ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma (ver “Interações Medicamentosas”).



Science for a Better Life

Em pacientes com insuficiência renal grave ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ ), os níveis plasmáticos de rivaroxabana podem elevar-se significativamente (1,6 vezes em média), o que pode levar a um aumento do risco de sangramento. Em razão da doença de base, estes pacientes têm um aumento do risco de sangramento e de trombose. Em virtude dos dados clínicos limitados, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser usado com cautela nos pacientes com  $\text{ClCr} < 30\text{-}15 \text{ mL/min}$  (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há dados clínicos disponíveis para pacientes com insuficiência renal grave ( $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$ ). Portanto o uso de Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado nestes pacientes (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Propriedades Farmacocinéticas”). Após início do tratamento, os pacientes com insuficiência renal grave ou risco aumentado de sangramentos e aqueles que recebem tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores das proteases do HIV devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais de complicações hemorrágicas (ver “Interações Medicamentosas”). Isto pode ser feito por exame físico regular dos pacientes, observação atenta da drenagem da incisão cirúrgica e dosagens periódicas da hemoglobina.

➤ **Medicação concomitante**

Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado em pacientes recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol) ou inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir). Estes fármacos são potentes inibidores da CYP3A4 e da gp-P. Portanto, estes fármacos podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabana até um grau clinicamente relevante (2,6 vezes em média), o que pode levar ao aumento no risco de sangramentos (ver “Interações Medicamentosas”).

O antimicótico azólico fluconazol, um inibidor moderado da CYP3A4, tem entretanto, menos efeito sobre a exposição à rivaroxabana e pode ser coadministrado (ver “Interações Medicamentosas”).

➤ **Prolongamento do QTc**

Não foi observado efeito de prolongamento do QTc com o uso de Xarelto® (rivaroxabana) (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

➤ **Informação sobre os excipientes**

Como este medicamento contém lactose, os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose ou à galactose (por exemplo, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose) não devem tomar Xarelto® (rivaroxabana) (ver “Composição”).

➤ **Gravidez e lactação**

- Gravidez



Science for a Better Life

A segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) não foram estabelecidas em mulheres grávidas.

Em ratas e coelhas, a rivaroxabana mostrou pronunciada toxicidade materna, com alterações placentárias relacionadas ao seu modo de ação farmacológico (por exemplo, complicações hemorrágicas) levando à toxicidade reprodutiva (ver “Dados de segurança pré-clínicos”). Não se identificou potencial teratogênico primário.

Devido ao risco intrínseco de sangramentos e à evidência de que a rivaroxabana atravessa a placenta, o uso de Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado na gravidez (ver “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

- Lactação

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) em lactantes. Em ratas, a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) só pode ser administrado depois de descontinuada a amamentação (ver “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

➤ **Mulheres em idade fértil/Contracepção**

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado em mulheres em idade fértil somente com um método contraceptivo eficaz.

➤ **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Foram relatadas síncope e tonturas, o que podem afetar a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas (ver “Reações Adversas”). Pacientes que apresentarem estas reações adversas não devem dirigir ou operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

➤ **Interações farmacocinéticas**

A rivaroxabana é eliminada principalmente pelo metabolismo hepático mediado pelo citocromo P450 (CYP3A4, CYP2J2) e por excreção renal do fármaco inalterado, envolvendo sistemas de transportadores glicoproteína-P (gp-P)/proteína de resistência ao câncer de mama (Bcrp).

➤ **Inibição do CYP**

A rivaroxabana não inibe a CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.

➤ **Indução do CYP**

A rivaroxabana não induz a CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.

➤ **Efeitos na rivaroxabana**

O uso concomitante de Xarelto® (rivaroxabana) com inibidores potentes da CYP3A4 e inibidores da gp-P pode levar à redução da depuração hepática e renal e, deste modo, ao aumento significativo da exposição sistêmica.



Science for a Better Life

A coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com cetoconazol, antimicótico azólico (400 mg uma vez ao dia), um potente inibidor da CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,6 vezes da AUC média da rivaroxabana no estado de equilíbrio e um aumento de 1,7 vezes da  $C_{\text{máx}}$  média da rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos.

A coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com o inibidor da protease do HIV, ritonavir (600 mg duas vezes ao dia), um potente inibidor da CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,5 vezes da AUC média da rivaroxabana e a um aumento de 1,6 vezes de  $C_{\text{máx}}$  média de rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos. Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado em pacientes que estejam recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores da protease do HIV (ver “Advertências e Precauções”).

Para outros fármacos que inibam potentemente apenas uma das vias de eliminação da rivaroxabana, seja CYP3A4 ou gp-P, é esperado que o aumento das concentrações plasmáticas de rivaroxabana seja de menor extensão.

A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), considerada um potente inibidor da CYP3A4 e inibidor moderado da gp-P, levou ao aumento de 1,5 vezes da AUC média da rivaroxabana e de 1,4 vezes da  $C_{\text{máx}}$ . Este aumento, que está próximo da magnitude da variabilidade normal da AUC e  $C_{\text{máx}}$ , é considerado clinicamente irrelevante.

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia), que inibe moderadamente CYP3A4 e gp-P, levou a um aumento de 1,3 vezes da AUC e da  $C_{\text{máx}}$  média da rivaroxabana. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e  $C_{\text{máx}}$  e é considerado clinicamente irrelevante.

Em indivíduos com insuficiência renal leve, eritromicina (500 mg três vezes ao dia) levou a um aumento de 1,8 vezes da AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da  $C_{\text{máx}}$  quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação. Em indivíduos com insuficiência renal moderada, a eritromicina levou a um aumento de 2,0 vezes da AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da  $C_{\text{máx}}$  quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação (ver “Advertências e Precauções”).

O fluconazol (400 mg uma vez ao dia), considerado um inibidor moderado da CYP3A4, levou a um aumento de 1,4 vezes da AUC média da rivaroxabana e 1,3 vezes da  $C_{\text{máx}}$  média. Este aumento está dentro da magnitude da variabilidade normal de AUC e  $C_{\text{máx}}$  e é considerado como clinicamente irrelevante (ver “Advertências e Precauções”).

A coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com rifampicina, indutor potente da CYP3A4 e da gp-P, levou a uma diminuição aproximada de 50% da AUC média da rivaroxabana, com diminuições paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

O uso concomitante de Xarelto® (rivaroxabana) com outros indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou Erva de São João)



Science for a Better Life

também pode levar a uma diminuição da concentração plasmática de rivaroxabana. A diminuição das concentrações plasmáticas de rivaroxabana é considerada clinicamente irrelevante para pacientes tratados com 10 mg de Xarelto® (rivaroxabana) uma vez ao dia para prevenção do TEV após artroplastia de quadril ou joelho.

➤ **Interações farmacodinâmicas**

Após administração combinada de enoxaparina (40 mg em dose única) com Xarelto® (rivaroxabana) (10 mg em dose única), foi observado um efeito aditivo sobre a atividade anti-fator Xa sem qualquer efeito adicional sobre os testes de coagulação (TP, TTPa). A enoxaparina não afetou a farmacocinética da rivaroxabana (ver “Advertências e Precauções”).

O clopidogrel (300 mg em dose de ataque, seguida por 75 mg de dose de manutenção) não mostrou interação farmacocinética (com Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg), mas foi observado um aumento relevante dos tempos de sangramento em um subgrupo de pacientes, e esse efeito não foi correlacionado à agregação plaquetária, à P-selectina ou aos níveis do receptor GPIIb/IIIa (ver “Advertências e Precauções”).

Não foi observado prolongamento clinicamente relevante do tempo de sangramento após administração concomitante de Xarelto® (rivaroxabana) (15 mg) e 500 mg de naproxeno. Todavia, pode haver indivíduos com resposta farmacodinâmica mais pronunciada (ver “Advertências e Precauções”).

Ao converter pacientes de varfarina (RNI 2,0 a 3,0) para Xarelto® (rivaroxabana) (20 mg) ou de Xarelto® (rivaroxabana) (20 mg) para varfarina (RNI 2,0 a 3,0) houve um aumento do tempo de protrombina (TP)/ RNI (Neoplastin®) mais que aditivamente (podem ser observados valores individuais de RNI de até 12) enquanto os efeitos sobre o TTPa, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial de trombina endógena foram aditivos.

Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos de Xarelto® (rivaroxabana) durante o período de conversão, a atividade anti-fator Xa, PiCT e HepTest® podem ser usados como testes, uma vez que estes testes não são afetados pela varfarina.

A partir do quarto dia da interrupção da varfarina, todos os testes (incluindo TP, TTPa, inibição da atividade do fator Xa e ETP) refletiram apenas o efeito de Xarelto® (rivaroxabana) (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de conversão, a avaliação da RNI pode ser utilizada na  $C_{min}$  da rivaroxabana (24 horas após a ingestão anterior da rivaroxabana) uma vez que este teste é minimamente afetado pela rivaroxabana neste ponto de tempo.

Nenhuma interação farmacocinética foi observada entre varfarina e Xarelto® (rivaroxabana).

➤ **Alimentos e laticínios**

Xarelto® (rivaroxabana) 10 mg pode ser administrado com ou sem alimentos (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).



Science for a Better Life

➤ **Interações cuja existência não foi demonstrada**

Não houve interações farmacocinéticas mútuas entre rivaroxabana e midazolam (substrato de CYP3A4), digoxina (substrato de glicoproteína-P) ou atorvastatina (substrato de CYP3A4 e gp-P).

A coadministração do inibidor da bomba de prótons omeprazol, do antagonista do receptor H<sub>2</sub> ranitidina, do antiácido hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio, naproxeno, clopidogrel ou enoxaparina não afetou a biodisponibilidade e a farmacocinética da rivaroxabana.

Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente significativas quando Xarelto® (rivaroxabana) foi coadministrado com 500 mg de ácido acetilsalicílico.

➤ **Interações com parâmetros laboratoriais**

Os testes de parâmetros da coagulação (TP, TTPa, HepTest®) são afetados como esperado pelo modo de ação de Xarelto® (rivaroxabana) (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”).

➤ **Interações com tabaco e álcool**

Não foi realizado estudo formal sobre a interação com tabaco ou álcool, uma vez que interação farmacocinética não é prevista. Durante os estudos de fase I, não era permitido o consumo de álcool pelos pacientes.

Durante a fase ambulatorial, era permitido o consumo de álcool pelos pacientes em doses de até 40 g por dia. Era permitido fumar durante o ensaio.

Nos estudos de fase III (RECORD 1, 2 e 3) não houve restrição quanto ao consumo de tabaco. O abuso de álcool foi um critério de exclusão em todos os estudos de fase III, mas não foram utilizadas restrições adicionais nos ensaios.

Cerca de 50% dos 4657 pacientes no grupo da rivaroxabana submetidos à artroplastia de joelho ou quadril nos estudos de fase III relataram em seu histórico médico o consumo de álcool ao menos eventualmente. Pacientes foram ambulatoriais durante algum tempo, mas não há disponível nenhuma informação adicional sobre o uso concomitante de álcool e tabaco.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade de Xarelto® (rivaroxabana) 10 mg é de 36 meses a partir da data de fabricação.

**“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”**

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

➤ **Características organolépticas**

Xarelto® (rivaroxabana) é um comprimido redondo vermelho claro.





Science for a Better Life

**“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”**

**“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **➤ Dosagem e método de administração: Prevenção de TEV**

#### **- Método de administração**

Uso oral.

#### **- Dose usual recomendada**

A dose recomendada para prevenção de TEV em cirurgia ortopédica é um comprimido de 10 mg uma vez ao dia, com ou sem alimento.

#### **- Duração do tratamento**

A duração do tratamento depende do tipo de cirurgia ortopédica.

Após cirurgia de grande porte do quadril, os pacientes devem ser tratados por 5 semanas.

Após cirurgia de grande porte do joelho, os pacientes devem ser tratados por 2 semanas.

#### **- Método e frequência da administração**

A dose inicial deve ser tomada 6 a 10 horas após a cirurgia, contanto que tenha sido estabelecida a hemostasia.

Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, o comprimido de Xarelto® (rivaroxabana) pode ser triturado e misturado com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral.

O comprimido de Xarelto® (rivaroxabana) triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar Xarelto® (rivaroxabana). O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda gástrica, que deve ser lavada com água após a administração (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### **- Doses esquecidas**

Em caso de esquecimento da tomada de um comprimido, o paciente deverá tomar a dose de 10 mg de Xarelto® (rivaroxabana) assim que se lembrar e, no dia seguinte, continuar tomando o comprimido uma vez ao dia, como antes.

#### **- Informações adicionais para populações especiais**

##### **- Crianças e adolescentes (do nascimento aos 18 anos)**

A segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

##### **- Pacientes geriátricos**

Não é necessário ajuste de dose com base na idade (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

##### **- Gênero**





Science for a Better Life

Não é necessário ajuste de dose com base no sexo do paciente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

**- Peso corporal**

Não é necessário ajuste de dose baseado no peso corporal do paciente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

**- Pacientes com insuficiência hepática**

Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante (ver “Contraindicações”).

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com outras doenças hepáticas (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child Pugh B) indicam aumento significativo da atividade farmacológica. Não existem dados clínicos disponíveis para pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) (ver “Contraindicações” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

**- Pacientes com insuficiência renal**

Não é necessário ajuste de dose se a rivaroxabana for administrada em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina  $ClCr \leq 80-50$  mL/min) ou moderada ( $ClCr < 50-30$  mL/min) (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência renal grave ( $ClCr < 30-15$  mL/min) indicam que os níveis plasmáticos de rivaroxabana aumentam significativamente nesta população de pacientes. Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela nestes pacientes (ver “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

O uso de Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado para pacientes com  $ClCr < 15$  mL/min (ver “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

**- Convertendo de antagonistas de vitamina K (AVK) para Xarelto® (rivaroxabana)**

Em pacientes convertidos de AVKs para Xarelto® (rivaroxabana), os valores de RNI serão falsamente elevados após administração de Xarelto® (rivaroxabana). A medida de RNI não é válida para medir a atividade anticoagulante de Xarelto® (rivaroxabana) e desta forma, não deve ser usada para este fim (ver “Interações Medicamentosas”).

**- Convertendo de Xarelto® (rivaroxabana) para antagonistas de vitamina K (AVK)**

Existe um potencial para anticoagulação inadequada durante a transição de Xarelto® (rivaroxabana) para AVK. A anticoagulação adequada contínua deve ser assegurada durante qualquer transição para um anticoagulante alternativo. Deve ser observado que Xarelto® (rivaroxabana) pode contribuir para um valor elevado de RNI.

Em pacientes convertidos de Xarelto® (rivaroxabana) para AVK, o AVK deve ser administrado concomitantemente até que o valor de RNI seja  $\geq 2,0$ . Para os dois primeiros dias do período de conversão, a dose padrão de AVK deve ser utilizada seguida pela dose de AVK ajustada de acordo com os testes de RNI. Enquanto os pacientes receberem ambos, Xarelto® (rivaroxabana) e AVK, a medida de RNI não deve ser realizada antes de 24 horas (após a dose anterior, mas antes da próxima dose de Xarelto® (rivaroxabana)).



Science for a Better Life

Com a descontinuação de Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana), o teste de RNI pode ser feito de forma confiável 24 horas após a última dose (ver “Interações Medicamentosas”).

**- Convertendo de anticoagulantes parenterais para Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana)**

Para pacientes que estejam atualmente recebendo um anticoagulante parenteral, Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) deve ser iniciado 0 a 2 horas antes do horário previsto para próxima administração do medicamento parenteral (por exemplo, heparina de baixo peso molecular) ou no momento da descontinuação da administração parenteral contínua do medicamento (por exemplo, heparina não fracionada intravenosa).

**- Convertendo de Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) para anticoagulantes parenterais**

Descontinue o uso de Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) e administre a primeira dose do anticoagulante parenteral no momento em que a próxima dose de Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) seria administrada.

**- Diferenças étnicas**

Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **➤ Resumo do perfil de segurança**

A segurança de Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) foi avaliada em quatro estudos de fase III que incluíram 6.097 pacientes expostos ao Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) 10 mg, submetidos a uma cirurgia ortopédica de grande porte nos membros inferiores (artroplastia total do quadril ou do joelho), em 3.997 pacientes enfermos hospitalizados tratados por até 39 dias e em três estudos de fase III para tratamento de TEV com 4.556 pacientes expostos a Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) 15 mg duas vezes ao dia por 3 semanas seguido de 20 mg uma vez ao dia, ou 20 mg uma vez ao dia tratados por até 21 meses.

Além disso, a segurança de Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) também foi avaliada em 7.750 pacientes com fibrilação atrial não-valvular a partir de dois estudos clínicos de fase III com, pelo menos, uma dose de Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana), assim como em 10.225 pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) com, pelo menos, uma dose de Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) 2,5 mg (duas vezes ao dia) ou 5 mg (duas vezes ao dia) com AAS ou AAS e clopidogrel ou ticlopidina.

No total, cerca de 67% dos pacientes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabana apresentaram reações adversas emergentes ao tratamento. Cerca de 22% dos pacientes apresentaram reações adversas consideradas relacionadas ao tratamento conforme avaliado pelos investigadores. Em pacientes tratados com Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) 10 mg submetidos à cirurgia de artroplastia de joelho ou quadril e em pacientes enfermos hospitalizados, ocorreram eventos de sangramentos em aproximadamente 6,8% e 12,6% dos pacientes, respectivamente, e ocorreu anemia, em aproximadamente 5,9% e 2,1% dos pacientes, respectivamente. Em pacientes tratados tanto com Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) 15 mg duas vezes ao dia seguido de 20 mg uma vez ao dia para tratamento de TVP ou EP, quanto com 20 mg



Science for a Better Life

uma vez ao dia para prevenção de TVP e de EP recorrentes, eventos de sangramento ocorreram em aproximadamente 27,8% dos pacientes e anemia em aproximadamente 2,2% dos pacientes. Em pacientes tratados para prevenção de AVC e embolia sistêmica, sangramento de qualquer tipo ou gravidade foi reportado com uma taxa de eventos de 28 por 100 pacientes ano, e anemia com uma taxa de 2,5 por 100 pacientes ao ano. Em pacientes tratados para prevenção de morte cardiovascular e infarto do miocárdio após SCA, foi reportado sangramento de qualquer tipo ou gravidade com taxa de 22 por 100 pacientes ao ano. Anemia foi relatada com taxa de 1,4 por 100 pacientes ao ano.

Em razão do modo de ação farmacológica, Xarelto® (rivaroxabana) pode ser associado a um risco aumentado de sangramento oculto ou manifesto em qualquer tecido e órgão, o que pode resultar em anemia pós-hemorragica. O risco de sangramentos pode ser aumentado em certos grupos de pacientes, por exemplo, naqueles com hipertensão arterial grave não-controlada e/ou com medicação concomitante que afete a hemostasia (ver “Advertências e Precauções”). Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) irão variar de acordo com a localização e o grau ou extensão do sangramento e/ou anemia (ver “Superdose”). Complicações hemorrágicas podem se apresentar como fraqueza, palidez, tontura, cefaleia ou edema inexplicável, dispneia e choque inexplicável. Em alguns casos, como consequência da anemia, foram observados sintomas de isquemia cardíaca, tais como dor no peito ou angina pectoris.

Foram relatadas para Xarelto® (rivaroxabana) complicações conhecidas secundárias ao sangramento grave, como síndrome compartimental e insuficiência renal devido à hipoperfusão. Portanto, deve-se considerar a possibilidade de hemorragia ao avaliar a condição de qualquer paciente anticoagulado.

➤ **Lista tabulada das reações adversas**

As frequências das reações adversas ao medicamento relatadas com Xarelto® (rivaroxabana) estão resumidas na tabela abaixo. As reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade, dentro de cada grupo de frequência. As frequências estão definidas como:

Muito comum ( $\geq 1/10$ )

Comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

**Tabela 2: Todas as reações adversas ao medicamento emergentes ao tratamento relatadas em pacientes nos estudos de fase III (RECORD 1-4 agrupados, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS e EINSTEIN (TVP/EP/Extensão))**

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)	Comum	Incomum	Rara



Science for a Better Life

<b>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</b>	<b>Anemia (incluindo os respectivos parâmetros laboratoriais)</b>	<b>Trombocitemia (incluindo aumento na contagem de plaquetas)<sup>A</sup></b>	
<b>Distúrbios cardíacos</b>		<b>Taquicardia</b>	
<b>Distúrbios oculares</b>	<b>Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival)</b>		
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	<b>Sangramento gengival Hemorragia do trato gastrintestinal (incluindo hemorragia retal) Dores abdominais e gastrintestinais Dispepsia Náusea Constipação <sup>A</sup> Diarreia Vômito <sup>A</sup></b>	<b>Boca seca</b>	
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>	<b>Febre <sup>A</sup> Edema periférico Diminuição geral da força e energia (incluindo fadiga e astenia)</b>	<b>Indisposição (incluindo mal-estar)</b>	<b>Edema localizado<sup>A</sup></b>
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>		<b>Função hepática anormal</b>	<b>Icterícia</b>
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>		<b>Reação alérgica Dermatite alérgica</b>	
<b>Traumas, intoxicação e complicações pós-procedimento</b>	<b>Hemorragia pós-procedimento (incluindo anemia pós-operatória e hemorragia da incisão) Contusão</b>	<b>Secreção da incisão<sup>A</sup></b>	<b>Pseudoaneurisma vascular <sup>C</sup></b>
<b>Investigações</b>	<b>Aumento das transaminases</b>	<b>Aumento da bilirrubina Aumento da</b>	<b>Aumento da bilirrubina conjugada (com</b>



Science for a Better Life

		<b>fosfatase alcalina no sangue <sup>A</sup></b> <b>Aumento de DHL <sup>A</sup></b> <b>Aumento da lipase <sup>A</sup></b> <b>Aumento da amilase <sup>A</sup></b> <b>Aumento de GGT <sup>A</sup></b>	<b>ou sem aumento concomitante de ALT)</b>
<b>Distúrbios músculo-esqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos</b>	<b>Dor nas extremidades <sup>A</sup></b>	<b>Hemartrose</b>	<b>Hemorragia muscular</b>
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	<b>Tontura</b> <b>Cefaleia</b>	<b>Hemorragia cerebral e intracraniana</b> <b>Síncope</b>	
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	<b>Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematúria e menorragia <sup>B</sup>)</b> <b>Disfunção renal (incluindo aumento da creatinina e de ureia no sangue) <sup>A</sup></b>		
<b>Distúrbios do trato respiratório</b>	<b>Epistaxe</b> <b>Hemoptise</b>		
<b>Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos</b>	<b>Prurido (incluindo casos incomuns de prurido generalizado)</b> <b>Rash</b> <b>Equimose</b> <b>Hemorragia cutânea e subcutânea</b>	<b>Urticária</b>	
<b>Distúrbios vasculares</b>	<b>Hipotensão</b> <b>Hematoma</b>		

<sup>A</sup> observado após cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores

<sup>B</sup> observado no tratamento de TEV como muito comum em mulheres < 55 anos

<sup>C</sup> observado como incomum na terapia de prevenção de SCA (após intervenção percutânea)



Science for a Better Life

### **Observações pós-comercialização**

**As seguintes reações adversas foram relatadas no período de pós-comercialização em associação temporal ao uso de Xarelto® (rivaroxabana). A frequência dessas reações adversas relatadas na experiência de pós-comercialização não pode ser estimada.**

**Distúrbios do sistema imunológico: angioedema e edema alérgico (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )).**

**Distúrbios hepatobiliares: colestase, hepatite (incluindo lesão hepatocelular) (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )).**

**Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: trombocitopenia (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )).**

**“Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”**

### **10. SUPERDOSE**

Casos raros de superdose de até 600 mg foram relatados sem complicações hemorrágicas ou outras reações adversas. Devido à absorção limitada, é esperado um efeito máximo sem aumento na exposição plasmática média em doses supratrapêuticas de 50 mg ou mais. Não está disponível um antídoto específico para antagonizar os efeitos farmacodinâmicos da rivaroxabana. Pode-se considerar o uso de carvão ativado para reduzir a absorção no caso de superdosagem de Xarelto® (rivaroxabana). Devido à alta ligação da rivaroxabana às proteínas plasmáticas, não se espera que esta seja dialisável.

#### **➤ Conduta no sangramento**

Caso ocorra uma complicação hemorrágica no paciente que estiver recebendo rivaroxabana, a próxima administração deve ser adiada ou o tratamento deve ser descontinuado, conforme apropriado. A rivaroxabana tem meia-vida de aproximadamente 5 a 13 horas. A conduta deve ser individualizada de acordo com a gravidade e a localização da hemorragia. Tratamento sintomático apropriado pode ser utilizado, se necessário, como compressão mecânica (por exemplo, na epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controle de sangramento, reposição de líquidos e suporte hemodinâmico, transfusão de hemoderivados (células vermelhas embaladas ou plasma fresco congelado, dependendo da anemia ou coagulopatia associada) ou plaquetas. Se o sangramento não puder ser controlado pelas medidas mencionadas acima, deve-se considerar a administração de um agente reverso procoagulante específico, como:



Science for a Better Life

- concentrado de complexo protrombínico (CCP);
- concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa);
- fator VIIa recombinante (r-FVIIa).

No entanto, atualmente a experiência clínica com o uso destes produtos em pacientes recebendo Xarelto® (rivaroxabana) é muito limitada (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante da rivaroxabana.

Existe experiência limitada com ácido tranexâmico, e não há experiência com ácido aminocaproico e aprotinina em indivíduos que estejam recebendo Xarelto® (rivaroxabana). Também não há racional científico para o benefício, nem experiência com a desmopressina hemostática sistêmica em pacientes recebendo Xarelto® (rivaroxabana).

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

MS – 1.7056.0048

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura

CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

**Bayer Pharma AG**

Leverkusen – Alemanha

Importado por:

**Bayer S.A.**

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 - Socorro - São Paulo – SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

**[www.bayerhealthcare.com.br](http://www.bayerhealthcare.com.br)**

**SAC 0800 7021241**

**[sac@bayer.com](mailto:sac@bayer.com)**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**VE0314-CCDS9p**



Science for a Better Life

**Para 10 mg**  
**Bula Profissional**  
**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/05/2013	0368995/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	Comprimidos revestidos 10 mg
17/09/2013	0786078/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos 10 mg
25/07/2014	0602169/14-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	“Administração Concomitante de Potentes Indutores da CYP3A4”, “Advertências e Precauções”, “Interações Medicamentosas” e “Superdose”	VP/VPS	Comprimidos revestidos 10 mg
22/12/2014	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	“Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”	VP/VPS	Comprimidos revestidos 10 mg





Science for a Better Life

# **Xarelto®**

Bayer S.A.  
Comprimido revestido  
15 mg e 20 mg



Science for a Better Life

**Xarelto®**  
**rivaroxabana**

**APRESENTAÇÕES**

Xarelto® (rivaroxabana) é apresentado na forma de comprimidos revestidos em cartucho com blíster contendo 14 ou 28 comprimidos revestidos de 15 mg ou 20 mg.

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 15 mg ou 20 mg de rivaroxabana.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, óxido férrico vermelho, macrogol, dióxido de titânio.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Xarelto® (rivaroxabana) é indicado para prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-valvular que apresente um ou mais fatores de risco, como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, 75 anos de idade ou mais, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório anteriores.

Xarelto® (rivaroxabana) é indicado para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) recorrentes após trombose venosa profunda aguda, em adultos.

Xarelto® (rivaroxabana) é indicado para o tratamento de embolia pulmonar (EP) e prevenção de embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP) recorrentes, em adultos.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

➤ **Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular**

O programa clínico de Xarelto® (rivaroxabana) foi desenhado para demonstrar a eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular (FA).

No estudo pivotal duplo-cego ROCKET AF, 14.264 pacientes receberam 20 mg de Xarelto® (rivaroxabana) via oral uma vez ao dia (15 mg via oral uma vez ao dia em pacientes com insuficiência renal moderada (ClCr: <50-30 mL/min)) ou varfarina titulada tendo como alvo RNI de 2,5 (faixa terapêutica 2,0 a 3,0). O tempo mediano do tratamento foi 19 meses e a duração total do tratamento foi de até 41 meses.

34,9% dos pacientes estavam usando ácido acetilsalicílico e 11,4% antiarrítmicos classe III incluindo amiodarona.

Em relação à varfarina, Xarelto® (rivaroxabana) reduziu significativamente o desfecho primário combinado de AVC e embolia sistêmica fora do SNC. Adicionalmente, desfechos

secundários importantes (combinação de acidente vascular cerebral, embolia sistêmica fora do SNC e morte vascular e a combinação de AVC, embolia sistêmica fora do SNC, infarto do miocárdio e morte vascular) também foram reduzidos de forma significativa (veja Tabela 1). As taxas de incidência para o desfecho de segurança principal (eventos de sangramento importante e não importante clinicamente relevante) foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (veja Tabela 2).

Tabela 1: Resultados de eficácia dos estudos de fase III ROCKET AF			
População em estudo	Pacientes com fibrilação atrial não-valvular <sup>a)</sup>		
Dose do tratamento	Xarelto <sup>®</sup> (rivaroxabana) 20 mg via oral 1x/dia (15 mg via oral 1x/dia em pacientes com ClCr: < 50 - 30 mL/min) N=7.061 Taxa de evento (100 pacientes.ano)	varfarina titulada para RNI alvo de 2,5 (faixa terapêutica 2,0 a 3,0) N=7.082 Taxa de evento (100 pacientes.ano)	Hazard Ratio (95%IC) Valor de p
AVC e embolia sistêmica fora do SNC*	189 (1,70)	243 (2,15)	0,79 (0,65 - 0,95) 0,015
AVC, embolia sistêmica fora do SNC e morte vascular*	346 (3,11)	410 (3,63)	0,86 (0,74 - 0,99) 0,034
AVC, embolia sistêmica fora do SNC, morte vascular e infarto do miocárdio*	433 (3,91)	519 (4,62)	0,85 (0,74 - 0,96) 0,010
AVC	184 (1,65)	221 (1,96)	0,85 (0,70 - 1,03) 0,092
Embolia sistêmica fora do SNC**	5 (0,04)	22 (0,19)	0,23 (0,09 - 0,61) 0,003

<sup>a)</sup> população de segurança, em tratamento

\* estatisticamente superior

\*\* nominalmente significativo

Tabela 2: Resultados de segurança dos estudos de fase III ROCKET AF			
População em estudo	Pacientes com fibrilação atrial não-valvular <sup>a)</sup>		
Dose do tratamento	Xarelto <sup>®</sup> (rivaroxabana) 20 mg via oral 1x/dia (15 mg via oral 1x/dia em pacientes com ClCr: < 50 - 30 mL/min) N=7.111 Taxa de evento (100 pacientes.ano)	varfarina titulada para RNI alvo de 2,5 (faixa terapêutica 2,0 a 3,0) N=7.125 Taxa de evento (100 pacientes.ano)	Hazard Ratio (95%IC) Valor de p

Eventos de sangramento importante e não importante clinicamente relevante	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Eventos de sangramento importante	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Morte por sangramento**	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Sangramento em órgão crítico**	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemorragia intracraniana **	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Queda de Hemoglobina **	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusão de duas ou mais unidades (papa de hemácias ou sangue total) **	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Evento de sangramento não importante clinicamente relevante	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345

<sup>a)</sup> população de segurança, em tratamento

\*\* nominalmente significativo

### ➤ Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) recorrentes

O programa clínico de Xarelto® (rivaroxabana) foi desenhado para demonstrar a eficácia do medicamento no tratamento inicial e continuado de trombose venosa profunda (TVP) aguda e embolia pulmonar (EP) e na prevenção de TVP e de EP recorrentes.

Mais de 9.400 pacientes foram estudados em três ensaios clínicos de fase III, randomizados, controlados (EINSTEIN TVP, EINSTEIN EP e EINSTEIN Extensão) e adicionalmente uma análise predefinida dos estudos Einstein TVP e Einstein EP agrupados foi conduzida (veja Tabela 5). A duração total do tratamento combinado em todos os estudos foi de até 21 meses.

No estudo EINSTEIN TVP, 3.449 pacientes com TVP aguda foram estudados para o tratamento de TVP e prevenção de TVP e de EP recorrentes. A duração do tratamento foi de até 12 meses dependendo do julgamento clínico do investigador.

Para as três semanas iniciais de tratamento da TVP aguda, uma dose de 15 mg de Xarelto® (rivaroxabana) foi administrada duas vezes ao dia. Isto foi seguido por uma dose de 20 mg de Xarelto® (rivaroxabana) uma vez ao dia.

No estudo EINSTEIN EP, 4.832 pacientes com EP aguda foram estudados para o tratamento de EP e prevenção de TVP e EP recorrentes. A duração do tratamento foi de até 12 meses dependendo do julgamento clínico do investigador.

Para o tratamento inicial de EP aguda, uma dose de 15 mg de rivaroxabana foi administrada duas vezes ao dia por três semanas. Isso foi seguido por uma dose de 20 mg de rivaroxabana uma vez ao dia.

Em ambos os estudos EINSTEIN TVP e EINSTEIN EP, o regime de tratamento comparador consistiu em administrar enoxaparina por pelo menos cinco dias em combinação com antagonista da vitamina K até que o valor de TP/RNI atingisse a faixa

terapêutica ( $\geq 2,0$ ). O tratamento foi continuado com o antagonista da vitamina K com dose ajustada para manter os valores de TP/RNI dentro da faixa terapêutica de 2,0 a 3,0. No estudo EINSTEIN Extensão, 1.197 pacientes com TVP ou EP foram estudados para a prevenção de TVP e de EP recorrentes. A duração do tratamento foi de até 12 meses, dependendo do julgamento clínico do investigador. Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg uma vez ao dia foi comparado com placebo.

Todos os três estudos de fase III EINSTEIN usaram os mesmos desfechos primário e secundário de eficácia predefinidos. O desfecho primário de eficácia foi TVP sintomática recorrente, definido como um composto de TVP recorrente ou EP fatal ou não fatal. O desfecho secundário de eficácia foi definido como um composto de TVP recorrente, EP não fatal e todas as causas de mortalidade.

No estudo EINSTEIN TVP (veja Tabela 3), Xarelto® (rivaroxabana) demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK para o desfecho primário.

O benefício clínico global (NCB – Net Clinical Benefit) pré-especificado (desfecho primário de eficácia e eventos de sangramento importante) foi reportado com HR de 0,67 ((IC 95% = 0,47 - 0,95), valor nominal  $p = 0,027$ ) a favor da rivaroxabana.

As taxas de incidência para o desfecho principal de segurança (eventos de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante) assim como o desfecho secundário de segurança (eventos de sangramento importante), foram semelhantes para ambos os grupos de tratamento.

No estudo EINSTEIN EP (veja Tabela 4) Xarelto® (rivaroxabana) demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK para o desfecho primário ( $p = 0,0026$  (teste para não-inferioridade); hazard ratio: 1,12 (0,75 – 1,68)).

O benefício clínico global pré-especificado (desfecho primário de eficácia e eventos de sangramento importante) foi reportado com um HR de 0,85 ((IC 95% = 0,63 – 1,14), valor nominal  $p = 0,275$ )).

Foi conduzida uma análise agrupada pré-especificada do resultado dos estudos EINSTEIN TVP e EINSTEIN EP (veja Tabela 5).

No estudo EINSTEIN Extensão (veja Tabela 6), Xarelto® (rivaroxabana) foi superior ao placebo para os desfechos primário e secundário de eficácia. Para o desfecho principal de segurança (eventos de sangramento importante) houve uma taxa de incidência mais alta, numericamente não significativa, para pacientes tratados com Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg uma vez ao dia comparado com placebo. O desfecho de segurança secundário (eventos de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante) demonstrou taxas mais altas para pacientes tratados com Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg uma vez ao dia comparado com placebo.

**Tabela 3: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III EINSTEIN TVP**

População do Estudo	<b>3.449 pacientes com trombose venosa profunda aguda sintomática</b>	
Dose e Duração do Tratamento	Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg 2x/dia por 3 semanas seguido por 20 mg 1x/dia 3, 6 ou 12 meses N=1.731	enoxaparina por 5 dias seguido de AVK 3, 6 ou 12 meses N=1.718
TEV recorrente sintomático*	36 (2,1%)	51 (3,0%)

<b>EP recorrente sintomática</b>	20 (1,2%)	18 (1,0%)
<b>TVP recorrente sintomática</b>	14 (0,8%)	28 (1,6%)
<b>TVP e EP sintomáticas</b>	1 (0,1%)	0
<b>EP fatal / morte onde EP não pode ser excluída</b>	4 (0,2%)	6 (0,3%)
<b>Eventos de sangramento importante</b>	14 (0,8%)	20 (1,2%)

\*p: < 0,0001 (não inferioridade), 0,076 (superioridade); HR: 0,68 (0,44 – 1,04)

**Tabela 4: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III EINSTEIN EP**

<b>População do Estudo</b>	<b>4.832 pacientes com embolia pulmonar aguda sintomática</b>	
<b>Dose e Duração do Tratamento</b>	Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg 2x/dia por 3 semanas seguido por 20 mg 1x/dia 3, 6 ou 12 meses N=2.419	enoxaparina por 5 dias seguido de AVK 3, 6 ou 12 meses N=2.413
<b>TEV recorrente sintomático*</b>	50 (2,1%)	44 (1,8%)
<b>EP recorrente sintomática</b>	23 (1,0%)	20 (0,8%)
<b>TVP recorrente sintomática</b>	18 (0,7%)	17 (0,7%)
<b>TVP e EP sintomáticas</b>	0	2 (< 0,1%)
<b>EP fatal / morte onde EP não pode ser excluída</b>	11 (0,5%)	7 (0,3%)
<b>Eventos de sangramento importante</b>	26 (1,1%)	52 (2,2%)

\*p: < 0,0026 (não inferioridade); HR: 1,12 (0,75 – 1,68)

**Tabela 5: Resultados de eficácia e segurança dos estudos de fase III EINSTEIN TVP e EINSTEIN EP**

<b>População do Estudo</b>	<b>8.281 pacientes com trombose venosa profunda ou embolia pulmonar agudas sintomáticas</b>	
<b>Dose e Duração do Tratamento</b>	Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg 2x/dia por 3 semanas seguido por 20 mg 1x/dia 3, 6 ou 12 meses N=4.150	enoxaparina por 5 dias seguido de AVK 3, 6 ou 12 meses N=4.131
<b>TEV recorrente sintomático*</b>	86 (2,1%)	95 (2,3%)
<b>EP recorrente sintomática</b>	43	38

	(1,0%)	(0,9%)
<b>TVP recorrente sintomática</b>	32 (0,8%)	45 (1,1%)
<b>TVP e EP sintomáticas</b>	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
<b>EP fatal / morte onde EP não pode ser excluída</b>	15 (0,4%)	13 (0,3%)
<b>Eventos de sangramento importante</b>	40 (1,0%)	72 (1,7%)

\*p: < 0,001 (não inferioridade); HR: 0,89 (0,66 – 1,19)

**Tabela 6: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III EINSTEIN Extensão**

<b>População do Estudo</b>	<b>1.197 pacientes em tratamento continuado e em prevenção de tromboembolismo venoso recorrente</b>	
<b>Dose e Duração do Tratamento</b>	Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg 1 x/dia 6 ou 12 meses N=602	Placebo 6 ou 12 meses N=594
<b>TEV recorrente sintomático*</b>	8 (1,3%)	42 (7,1%)
<b>EP recorrente sintomática</b>	2 (0,3%)	13 (2,2%)
<b>TVP recorrente sintomática</b>	5 (0,8%)	31 (5,2%)
<b>EP fatal / morte onde EP não pode ser excluída</b>	1 (0,2%)	1 (0,2%)
<b>Eventos de sangramento importante</b>	4 (0,7%)	0 (0,0%)

\* p: < 0,0001 (superioridade); HR: 0,19 (0,09 - 0,39)

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### ➤ Propriedades farmacodinâmicas

A rivaroxabana é um inibidor direto altamente seletivo do fator Xa com biodisponibilidade oral.

A ativação do fator X a fator Xa (FXa) por meio das vias intrínseca e extrínseca desempenha um papel central na cascata da coagulação sanguínea. O FXa converte diretamente a protrombina em trombina por meio do complexo de protrombinase e, finalmente, esta reação leva à formação do coágulo de fibrina e à ativação das plaquetas pela trombina. Uma molécula de FXa é capaz de gerar mais de 1.000 moléculas de trombina devido à natureza amplificadora da cascata da coagulação. Além disso, a taxa de reação do FXa ligado à protrombinase aumenta 300.000 vezes em comparação à do FXa livre, e causa uma descarga explosiva de geração de trombina. Os inibidores seletivos de FXa podem encerrar a descarga amplificada de geração de trombina. Consequentemente,



diversos testes de coagulação específicos e globais são afetados pela rivaroxabana. Foi observada inibição dose-dependente da atividade do fator Xa em humanos.

O tempo de protrombina (TP) é influenciado pela rivaroxabana de um modo dose-dependente com uma correlação estreita com as concentrações plasmáticas (o valor de  $r$  é igual a 0,98) se for usado o reagente Neoplastin<sup>®</sup> (tromboplastina liofilizada obtida a partir de cérebro de coelho) para a realização deste ensaio.

Outros reagentes proporcionariam resultados diferentes. A leitura do TP deve ser feita em segundos porque a RNI (Relação Normalizada Internacional) é calibrada e validada somente para cumarínicos e não pode ser usada para qualquer outro anticoagulante.

Em pacientes recebendo rivaroxabana para tratamento de TVP e EP e prevenção de TVP e de EP recorrentes, os valores correspondentes aos percentis 5/95 para o TP (Neoplastin<sup>®</sup>) 2-4 horas depois da ingestão do comprimido (ou seja, no momento de efeito máximo) variaram de 17 a 32 segundos para 15 mg duas vezes ao dia ou de 15 a 30 segundos para 20 mg uma vez ao dia, respectivamente.

Em pacientes com fibrilação atrial não-valvular recebendo rivaroxabana para a prevenção de AVC e embolia sistêmica, os percentis 5/95 para o TP (Neoplastin<sup>®</sup>) 1-4 horas após a ingestão do comprimido (ou seja, no momento de efeito máximo) variaram de 14 a 40 segundos em pacientes tratados com 20 mg uma vez ao dia e de 10 a 50 segundos em pacientes com insuficiência renal moderada tratados com 15 mg uma vez ao dia.

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e o HepTest<sup>®</sup> também se prolongam dependendo da dose; entretanto, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico da rivaroxabana. A atividade anti-fator Xa também é influenciada pela rivaroxabana; todavia, não existe padrão para calibração.

Não há necessidade de monitorar os parâmetros de coagulação durante o tratamento clínico de rotina com Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana).

### ➤ **Propriedades farmacocinéticas**

#### **- Absorção e biodisponibilidade**

A rivaroxabana é rapidamente absorvida, atingindo concentrações máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido.

A absorção oral da rivaroxabana é quase completa e a biodisponibilidade oral é alta (80-100%) para a dose de 10 mg, independentemente das condições de jejum/alimentação. A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou a  $C_{\text{máx}}$  da rivaroxabana na dose de 10 mg. O comprimido de 10 mg de Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) pode ser tomado com ou sem alimento (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Devido ao grau reduzido de absorção, uma biodisponibilidade oral de 66% foi determinada para o comprimido de 20 mg sob condições de jejum. Quando Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) 20 mg comprimidos é tomado junto com alimentos, aumentos na AUC média ao redor de 39% foram observados quando comparados a ingestão sob condições de jejum, indicando absorção quase completa e elevada biodisponibilidade oral. Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) 15 mg e 20 mg devem ser tomados com alimentos (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Sob condições de alimentação, Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana) 10 mg, 15 mg e 20 mg comprimidos demonstraram proporcionalidade de dose.

A variabilidade da farmacocinética da rivaroxabana é moderada, com variabilidade interindividual (CV%) de 30% a 40%.

A absorção da rivaroxabana é dependente do local de liberação do princípio ativo no trato gastrointestinal. Foi relatada uma diminuição de 29% e 56% na AUC e  $C_{\text{máx}}$  quando o



granulado de rivaroxabana é liberado no intestino delgado proximal em comparação com o comprimido. A exposição é ainda mais reduzida quando o princípio ativo é liberado no intestino delgado distal, ou no cólon ascendente. Deve-se evitar a administração da rivaroxabana distante ao estômago que pode resultar em redução da absorção e da exposição ao princípio ativo.

A biodisponibilidade (AUC e  $C_{\text{máx}}$ ) foi comparável entre 20 mg de rivaroxabana administrados por via oral como comprimido triturado misturado a purê de maçã, ou suspensão em água e administrada por sonda gástrica seguido por uma refeição líquida, comparada a um comprimido inteiro. Como o perfil farmacocinético da rivaroxabana é previsível e dose-proporcional, os resultados de biodisponibilidade desse estudo são provavelmente aplicáveis para as doses mais baixas de rivaroxabana.

#### **- Distribuição**

A ligação às proteínas plasmáticas em humanos é alta, aproximadamente de 92% a 95%, sendo a albumina sérica o principal componente de ligação. O volume de distribuição é moderado, sendo  $V_{\text{ss}}$  de aproximadamente 50 L.

#### **- Metabolismo e eliminação**

Aproximadamente 2/3 da dose administrada de rivaroxabana, sofrem degradação metabólica, com metade sendo eliminada via renal e a outra metade, via fecal. Os demais 1/3 da dose administrada são diretamente excretados pelos rins como fármaco inalterado na urina, principalmente por secreção renal ativa.

A rivaroxabana é metabolizada por meio de CYP3A4, CYP2J2 e de mecanismos independentes do CYP. A degradação oxidativa da fração morfolinona e a hidrólise das ligações amida são os principais locais de biotransformação.

Com base em investigações in vitro, a rivaroxabana é um substrato das proteínas transportadoras gp-P (glicoproteína-P) e Bcrp (proteína de resistência ao câncer de mama). A rivaroxabana inalterada é o composto mais importante no plasma humano, não estando presentes metabólitos maiores ou ativos circulantes. Com uma depuração sistêmica de cerca de 10 L/h, a rivaroxabana pode ser classificada como um fármaco de baixa depuração. A eliminação da rivaroxabana do plasma ocorreu com meias-vidas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens e com meias-vidas terminais de 11 a 13 horas em idosos.

#### **- Pacientes geriátricos**

Pacientes idosos apresentaram concentrações plasmáticas mais altas que pacientes mais jovens, com valores médios de AUC aproximadamente 1,5 vezes maiores, devido principalmente à redução (aparente) da depuração total e renal (ver “Posologia e Modo de Usar”).

#### **- Gênero**

Não há diferenças clinicamente relevantes da farmacocinética entre pacientes homens e mulheres (ver “Posologia e Modo de Usar”).

#### **- Peso Corporal**

Pesos corpóreos extremos (<50 kg vs >120 kg) tiveram apenas pequena influência nas concentrações plasmáticas de rivaroxabana (menos de 25%) (ver “Posologia e Modo de Usar”).



Science for a Better Life

### **- Crianças e adolescentes**

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver “Posologia e Modo de Usar”).

### **- Diferenças étnicas**

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre pacientes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses em relação à farmacocinética e farmacodinâmica (ver “Posologia e Modo de Usar”).

### **- Insuficiência hepática**

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética da rivaroxabana foi estudado em indivíduos categorizados de acordo com a classificação Child Pugh, um procedimento padrão no desenvolvimento clínico. O propósito original da classificação Child Pugh é avaliar o prognóstico da doença hepática crônica, principalmente cirrose. Em pacientes nos quais o uso de anticoagulantes é pretendido, o aspecto crítico da insuficiência hepática é a redução da síntese de fatores de coagulação normais no fígado. Uma vez que este aspecto é considerado em apenas uma das cinco medições clínicas/bioquímicas que compõem o sistema de classificação Child Pugh, o risco de sangramento em pacientes pode não ser claramente correlacionado com esta classificação. A decisão de tratar os pacientes com anticoagulantes deve ser, portanto, tomada independentemente da classificação Child Pugh.

Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C.

Pacientes cirróticos com insuficiência hepática leve (classificados como Child Pugh A) apresentaram apenas pequenas alterações na farmacocinética da rivaroxabana (aumento de 1,2 vezes da AUC, em média), próximas das de seu respectivo grupo controle saudável. Nenhuma diferença relevante nas propriedades farmacodinâmicas foi observada entre estes grupos.

Em pacientes cirróticos com insuficiência hepática moderada (classificados como Child Pugh B), a média da AUC da rivaroxabana foi significativamente aumentada em 2,3 vezes comparada com voluntários saudáveis, devido à importante insuficiência na depuração do fármaco, o que indica uma significativa doença hepática. A AUC da fração não-ligada foi aumentada em 2,6 vezes. Não há dados em pacientes com insuficiência hepática grave. A inibição da atividade do fator Xa foi aumentada por um fator de 2,6 quando comparada a voluntários saudáveis; o prolongamento do TP foi similarmente aumentado por um fator de 2,1. O teste global de coagulação TP avalia a via extrínseca que compreende os fatores de coagulação VII, X, V, II e I que são sintetizados no fígado. Pacientes com insuficiência hepática moderada foram mais sensíveis à rivaroxabana, resultando em uma relação mais acentuada de Farmacocinética/Farmacodinâmica entre concentração e TP.

Não há dados disponíveis para pacientes Child Pugh C (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Contraindicações”).

### **- Insuficiência renal**

Houve um aumento na exposição à rivaroxabana inversamente correlacionada com a diminuição da função renal, como avaliado pela medida da depuração de creatinina.



Science for a Better Life

Em indivíduos com insuficiência renal leve ( $\text{ClCr} \leq 80\text{-}50 \text{ mL/min}$ ), moderada ( $\text{ClCr} < 50\text{-}30 \text{ mL/min}$ ) ou grave ( $\text{ClCr} < 30\text{-}15 \text{ mL/min}$ ), as concentrações plasmáticas de rivaroxabana (AUC) foram 1,4; 1,5 e 1,6 vezes maiores, respectivamente, comparadas com voluntários saudáveis (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”). Aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais pronunciados (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).

Em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada ou grave, a inibição total da atividade do fator Xa foi aumentada por um fator de 1,5; 1,9 e 2,0, respectivamente quando comparada com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP foi similarmente aumentado por um fator de 1,3; 2,2 e 2,4, respectivamente. Não há dados em pacientes com  $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$ .

O uso não é recomendado em pacientes com depuração de creatinina  $< 15 \text{ mL/min}$ .

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina  $< 30\text{-}15 \text{ mL/min}$ ) (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).

Devido à doença de base, pacientes com insuficiência renal grave apresentam risco aumentado de sangramento e trombose.

#### **- Administração Concomitante de Potentes Indutores da CYP3A4**

Em um estudo de fase I, a coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com a rifampicina, um potente indutor da isoenzima CYP3A4 e gp-P (glicoproteína-P), levou a uma redução de aproximadamente 50% na AUC média da rivaroxabana, com reduções paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos (ver “Interações Medicamentosas”).

Em um estudo fase IIa, a relação PK/PD de um regime de dose adaptado de rivaroxabana (30 mg duas vezes ao dia nas primeiras três semanas de tratamento, seguidos por 20 mg duas vezes ao dia) foi estudada em 19 pacientes tratados para TVP ou EP e que, concomitantemente foram medicados com um potente indutor da isoenzima CYP3A4 e gp-P (rifampicina ou fenitoína). O regime de dose adaptado nesses pacientes levou a uma exposição e farmacodinâmica similares, quando comparado a pacientes tratados para TVP (15 mg duas vezes ao dia nas primeiras três semanas de tratamento, seguido por 20 mg uma vez ao dia) sem a administração concomitante de um potente indutor da isoenzima CYP3A4.

#### **➤ Dados de segurança pré-clínicos**

A avaliação de segurança pré-clínica em dados de estudos convencionais e apropriados de segurança farmacológica, toxicidade de dose única e de doses repetidas, genotoxicidade, fototoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade para a reprodução não revelaram riscos especiais para humanos.

Não foi observada toxicidade órgão-específica da rivaroxabana até a mais alta dose testada.

#### **- Segurança farmacológica**

As funções cardiovascular, respiratória e do SNC não foram afetadas. Não se observou potencial pró-arritmogênico.

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes na motilidade gastrointestinal, função hepática, função renal e níveis de glicose sanguínea.



Science for a Better Life

#### **- Toxicidade aguda e de doses repetidas**

A rivaroxabana mostrou baixa toxicidade aguda em ratos e camundongos.

A rivaroxabana foi testada em estudos de doses repetidas por até 6 meses em ratos e por até 12 meses em cães. Com base no modo de ação farmacológico, não se pôde estabelecer NOEL (Nível de efeito não observado) em razão dos efeitos sobre o tempo de coagulação. Todos os achados adversos, exceto uma discreta redução do ganho de peso corporal em ratos e cães, puderam ser relacionados a um efeito farmacológico exagerado do composto. Em cães com exposições muito altas, foram observados sangramentos importantes espontâneos. Os NOAELs (Níveis de efeitos adversos não observados) após exposição crônica são 12,5 mg/kg em ratos e 5 mg/kg em cães.

#### **- Carcinogenicidade**

A rivaroxabana foi testada até 60 mg/kg/dia, atingindo níveis de exposição semelhantes aos seres humanos (camundongo) ou até 3,6 vezes maiores (ratos) do que nos seres humanos.

A rivaroxabana não apresentou potencial carcinogênico em ratos e camundongos.

#### **- Toxicologia para a reprodução**

A rivaroxabana foi testada em estudos de toxicidade para o desenvolvimento em níveis de exposição de até 14 vezes (rato) e de até 33 vezes (coelho) acima da exposição terapêutica em humanos. O perfil toxicológico se caracteriza principalmente por toxicidade materna causada por efeitos farmacodinâmicos exagerados. Até a dose mais alta testada, não se identificou potencial teratogênico primário (ver “Gravidez e lactação”).

A radioatividade relacionada à  $[C^{14}]$  rivaroxabana penetrou a barreira placentária em ratos. Em nenhum dos órgãos e tecidos fetais, a exposição, em termos de concentrações máximas ou AUC, excedeu a exposição sanguínea materna. A exposição média nos fetos, baseada na AUC (0 - 24), alcançou cerca de 20% da exposição no sangue materno. As glândulas mamárias tinham uma AUC aproximadamente equivalente à do sangue, o que indica secreção de radioatividade no leite (ver “Gravidez e lactação”).

A rivaroxabana não mostrou efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina até 200 mg/kg (ver “Gravidez e lactação”).

#### **- Lactação**

Administrou-se  $[C^{14}]$  rivaroxabana por via oral a ratas Wistar lactantes (dias 8 a 10 do pós-parto) em dose oral única de 3 mg/kg de peso corporal.

A radioatividade relacionada à  $[C^{14}]$  rivaroxabana foi secretada no leite das ratas lactantes apenas em uma pequena extensão em relação à dose administrada: a quantidade estimada de radioatividade excretada com o leite foi de 2,12% da dose materna no prazo de 32 horas após a administração (ver “Gravidez e lactação”).

#### **- Genotoxicidade**

Não se observou genotoxicidade num teste para mutação genética em bactérias (Teste de Ames), um teste in vitro para aberrações cromossômicas ou no teste in vivo do micronúcleo.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**



Science for a Better Life

**Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do produto (ver “Composição”); em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, sangramento intracraniano, sangramento gastrointestinal); e ainda em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).**

**Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) em mulheres grávidas. Dados em animais mostram que a rivaroxabana atravessa a barreira placentária. Portanto, o uso de Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado durante toda a gravidez (ver “Gravidez e lactação” e “Dados de segurança pré-clínicos”).**

**Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) em mulheres lactantes. Dados em animais indicam que a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) só pode ser administrado depois que for descontinuada a amamentação (ver “Gravidez e lactação” e “Dados de segurança pré-clínicos”).**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **➤ Pacientes com próteses valvulares**

**A segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) não foram estudadas em pacientes com próteses de válvulas cardíacas; portanto, não há dados para suportar que Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg (15 mg em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave) forneça anticoagulação adequada nesta população de pacientes.**

### **➤ Medicação concomitante**

**Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado em pacientes recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol) ou inibidores das proteases do HIV (por exemplo, ritonavir). Estes fármacos são potentes inibidores da CYP3A4 e da gp-P. Portanto, estes fármacos podem aumentar as concentrações plasmáticas da rivaroxabana até um grau clinicamente relevante (2,6 vezes em média), o que pode levar ao aumento do risco de sangramentos (ver “Interações Medicamentosas”).**

**Entretanto, o antimicótico azólico fluconazol, um inibidor moderado da CYP3A4, tem menor efeito na exposição à rivaroxabana e pode ser coadministrado (ver “Interações Medicamentosas”).**

### **➤ Tratamento de TVP e EP: Insuficiência renal**

**Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal que estejam recebendo comedicações que levem ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma (ver “Interações Medicamentosas”).**

### **➤ Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular, TVP e EP: Insuficiência renal**

**Em pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 30 mL/min), os níveis plasmáticos de rivaroxabana podem elevar-se significativamente (1,6 vezes na média),**

o que pode levar a um aumento do risco de sangramento. Em razão da doença de base, estes pacientes têm um aumento do risco de sangramento e de trombose. Em virtude dos dados clínicos limitados, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela nos pacientes com ClCr < 30-15 mL/min (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há dados clínicos disponíveis para pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 15 mL/min). Portanto, o uso de Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado nestes pacientes (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

Após o início do tratamento, os pacientes com insuficiência renal grave ou risco aumentado de sangramentos e aqueles que recebem tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores das proteases do HIV devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais de complicações hemorrágicas (ver “Interações Medicamentosas”).

#### ➤ Risco de sangramento

Xarelto® (rivaroxabana), como outros antitrombóticos, deve ser utilizado com cautela em pacientes com risco aumentado de sangramento, tais como:

- distúrbios hemorrágicos adquiridos ou congênitos;
- hipertensão arterial grave não controlada;
- doença gastrointestinal ulcerativa ativa;
- ulcerações gastrointestinais recentes;
- retinopatia vascular;
- hemorragia intracraniana ou intracerebral recente;
- anormalidades vasculares intraespinais ou intracerebrais;
- cirurgia cerebral, espinhal ou oftalmológica recente;
- bronquiectasia ou história de sangramento pulmonar.

Deve-se ter cuidado se os pacientes forem tratados concomitantemente com fármacos que interferem na hemostasia, como os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), ácido acetilsalicílico, os inibidores da agregação plaquetária ou outros antitrombóticos.

Pode-se considerar tratamento profilático adequado para pacientes com risco de doença ulcerativa gastrointestinal (ver “Interações Medicamentosas”).

Qualquer queda de hemoglobina ou da pressão arterial sem explicação deve levar à investigação de um local com sangramento.

#### ➤ Cirurgia e intervenções

Se um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica forem necessários, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível, e com base no julgamento clínico do médico.

Se o procedimento não puder ser adiado, o aumento do risco de sangramento deve ser avaliado em relação à urgência de tal intervenção.

A administração de Xarelto® (rivaroxabana) deve ser reiniciada o mais rapidamente possível após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica, desde que a situação clínica do paciente permita e a hemostasia adequada tenha sido estabelecida (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### ➤ Anestesia neuraxial (epidural/espinhal)





Science for a Better Life

**Quando anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou uma punção espinal é realizada, os pacientes tratados com antitrombóticos para prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolver hematoma epidural ou espinal que pode resultar em paralisia prolongada.**

**O risco destes eventos é ainda maior pelo uso de cateteres epidurais de demora ou pelo uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia. O risco também pode aumentar por punção epidural ou espinal traumática ou repetida.**

**Pacientes devem ser frequentemente monitorados para sinais e sintomas de alteração neurológica (por exemplo, torpor ou fraqueza das pernas, disfunção intestinal ou da bexiga). Se forem observados déficits neurológicos, serão necessários diagnóstico e tratamento urgentes.**

**O médico deve considerar o benefício em potencial em relação ao risco antes da intervenção neuraxial em pacientes anticoagulados ou que vão ser anticoagulados para tromboprofilaxia.**

**Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de rivaroxabana e anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou punção espinal, considerar o perfil farmacocinético de rivaroxabana. A inserção ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando o efeito anticoagulante de rivaroxabana é estimado ser baixo (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).**

**Um cateter epidural não deve ser removido antes de 18 horas após a última administração de Xarelto® (rivaroxabana).**

**Xarelto® (rivaroxabana) deve ser administrado, pelo menos, 6 horas após a remoção do cateter.**

**Se ocorrer punção traumática, a administração de Xarelto® (rivaroxabana) deverá ser adiada por 24 horas.**

➤ **Prolongamento do QTc**

**Não foi observado efeito de prolongamento do QTc com o uso de Xarelto® (rivaroxabana) (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).**

➤ **Informação sobre os excipientes**

**Como este medicamento contém lactose, os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose ou à galactose (por exemplo, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose) não devem tomar Xarelto® (rivaroxabana) (ver “Composição”).**

➤ **Tratamento de TVP e EP: pacientes com embolia pulmonar hemodinamicamente instáveis ou pacientes que necessitam de trombólise ou embolectomia pulmonar**

**Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado como uma alternativa à heparina não fracionada em pacientes com embolia pulmonar que estejam hemodinamicamente instáveis ou que possam receber trombólise ou embolectomia pulmonar, uma vez que a segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) não foram estabelecidas nestas situações clínicas.**

➤ **Gravidez e lactação**

**- Gravidez**

A segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) não foram estabelecidas em mulheres grávidas.

Em ratas e coelhas, a rivaroxabana mostrou pronunciada toxicidade materna, com alterações placentárias relacionadas ao seu modo de ação farmacológico (por exemplo, complicações hemorrágicas) levando à toxicidade reprodutiva (ver “Dados de segurança pré-clínicos”). Não se identificou potencial teratogênico primário. Devido ao risco intrínseco de sangramentos e à evidência de que a rivaroxabana atravessa a placenta, o uso de Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado na gravidez (ver “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

**- Lactação**

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) em lactantes. Em ratas, a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) só pode ser administrado depois de descontinuada a amamentação (ver “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

➤ **Mulheres em idade fértil/Contracepção**

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado em mulheres em idade fértil somente com um método contraceptivo eficaz.

➤ **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Foram relatadas síncope e tonturas, o que podem afetar a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas (ver “Reações Adversas”). Pacientes que apresentarem estas reações adversas não devem dirigir ou operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

➤ **Interações farmacocinéticas**

A rivaroxabana é eliminada principalmente pelo metabolismo hepático mediado pelo citocromo P450 (CYP3A4, CYP2J2) e por excreção renal do fármaco inalterado, envolvendo sistemas de transportadores glicoproteína-P (gp-P) / proteína de resistência ao câncer de mama (Bcrp).

➤ **Inibição do CYP**

A rivaroxabana não inibe a CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.

➤ **Indução do CYP**

A rivaroxabana não induz a CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.

➤ **Efeitos na rivaroxabana**

O uso concomitante de Xarelto® (rivaroxabana) com inibidores potentes da CYP3A4 e inibidores da gp-P pode levar à redução da depuração hepática e renal e, deste modo, ao aumento significativo da exposição sistêmica.

A coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com cetoconazol, antimicótico azólico (400 mg uma vez ao dia), um potente inibidor da CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,6 vezes da AUC média da rivaroxabana no estado de equilíbrio e um aumento de 1,7 vezes da C<sub>máx</sub> média da rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos.



A coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com o inibidor da protease do HIV ritonavir (600 mg duas vezes ao dia), um potente inibidor da CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,5 vezes da AUC média da rivaroxabana e a um aumento de 1,6 vezes da  $C_{\text{máx}}$  média de rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos.

Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado em pacientes que estejam recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores da protease do HIV (ver “Advertências e Precauções”).

Para outros fármacos que inibam potentemente apenas uma das vias de eliminação da rivaroxabana, seja CYP3A4 ou gp-P, é esperado que o aumento das concentrações plasmáticas de rivaroxabana seja de menor extensão.

A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), considerada um potente inibidor da CYP3A4 e inibidor moderado da gp-P, levou ao aumento de 1,5 vezes da AUC média da rivaroxabana e de 1,4 vezes da  $C_{\text{máx}}$ . Este aumento, que está próximo da magnitude da variabilidade normal da AUC e  $C_{\text{máx}}$ , é considerado clinicamente irrelevante.

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia), que inibe moderadamente a CYP3A4 e gp-P, levou a um aumento de 1,3 vezes da AUC e da  $C_{\text{máx}}$  média da rivaroxabana. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e  $C_{\text{máx}}$  e é considerado clinicamente irrelevante.

Em indivíduos com insuficiência renal leve, eritromicina (500 mg três vezes ao dia) levou a um aumento de 1,8 vezes da AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da  $C_{\text{máx}}$  quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação. Em indivíduos com insuficiência renal moderada, eritromicina levou a um aumento de 2,0 vezes da AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da  $C_{\text{máx}}$  quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação (ver “Advertências e Precauções”).

O fluconazol (400 mg uma vez ao dia), considerado um inibidor moderado da CYP3A4, levou a um aumento de 1,4 vezes da AUC média da rivaroxabana e 1,3 vezes da  $C_{\text{máx}}$ . Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e  $C_{\text{máx}}$  e é considerado como clinicamente irrelevante (ver “Advertências e Precauções”).

Em função de dados clínicos limitados disponíveis com dronedarona, a coadministração deve ser evitada.

A coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com rifampicina, indutor potente da CYP3A4 e da gp-P, levou a uma diminuição aproximada de 50% da AUC média da rivaroxabana, com diminuições paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

O uso concomitante de Xarelto® (rivaroxabana) com outros indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou Erva de São João) também pode levar a uma diminuição da concentração plasmática de rivaroxabana. Indutores potentes da CYP3A4 devem ser coadministrados com cautela (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### ➤ Interações farmacodinâmicas

Após administração combinada de enoxaparina (40 mg em dose única) com Xarelto® (rivaroxabana) (10 mg em dose única), foi observado um efeito aditivo sobre a



Science for a Better Life

atividade anti-fator Xa sem qualquer efeito adicional sobre os testes de coagulação (TP, TTPa). A enoxaparina não afetou a farmacocinética da rivaroxabana (ver “Advertências e Precauções”).

O clopidogrel (300 mg em dose de ataque, seguida por 75 mg de dose de manutenção) não mostrou interação farmacocinética (com Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg), mas foi observado um aumento relevante dos tempos de sangramento em um subgrupo de pacientes, e esse efeito não foi correlacionado à agregação plaquetária, à P-selectina ou aos níveis do receptor de GPIIb/IIIa (ver “Advertências e Precauções”).

Não foi observado prolongamento clinicamente relevante do tempo de sangramento após administração concomitante de Xarelto® (rivaroxabana) (15 mg) e 500 mg de naproxeno. Todavia, pode haver indivíduos com resposta farmacodinâmica mais pronunciada (ver “Advertências e Precauções”).

Ao converter pacientes de varfarina (RNI 2,0 a 3,0) para Xarelto® (rivaroxabana) (20 mg) ou de Xarelto® (rivaroxabana) (20 mg) para varfarina (RNI 2,0 a 3,0) houve um aumento do tempo de protrombina (TP)/RNI (Neoplastin®) mais que aditivamente (podem ser observados valores individuais de RNI de até 12), enquanto os efeitos sobre o TTPa, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial de trombina endógena foram aditivos.

Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos de Xarelto® (rivaroxabana) durante o período de conversão, a atividade anti-fator Xa, PiCT e HepTest® podem ser usados como testes, uma vez que estes testes não são afetados pela varfarina.

A partir do quarto dia da interrupção da varfarina, todos os testes (incluindo TP, TTPa, inibição da atividade do fator Xa e ETP) refletiram apenas o efeito do Xarelto® (rivaroxabana) (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de conversão, a avaliação da RNI pode ser utilizada na  $C_{min}$  da rivaroxabana (24 horas após a ingestão anterior da rivaroxabana), uma vez que este teste é minimamente afetado pela rivaroxabana neste ponto de tempo.

Nenhuma interação farmacocinética foi observada entre varfarina e Xarelto® (rivaroxabana).

#### ➤ Alimentos e laticínios

Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg e Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg devem ser administrados com alimentos (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### ➤ Interações cuja existência não foi demonstrada

Não houve interações farmacocinéticas mútuas entre rivaroxabana e midazolam (substrato da CYP3A4), digoxina (substrato de glicoproteína-P) ou atorvastatina (substrato da CYP3A4 e gp-P).

A coadministração do inibidor da bomba de prótons omeprazol, do antagonista do receptor  $H_2$  ranitidina, do antiácido hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio, naproxeno, clopidogrel ou enoxaparina não afetou a biodisponibilidade e a farmacocinética da rivaroxabana.

Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente significativas quando Xarelto® (rivaroxabana) foi coadministrado com 500 mg de ácido acetilsalicílico.



Science for a Better Life

➤ **Interações com parâmetros laboratoriais**

Os testes de parâmetros da coagulação (TP, TTPa, HepTest®) são afetados como esperado pelo modo de ação de Xarelto® (rivaroxabana) (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade de Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg e 20 mg é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

➤ **Características organolépticas**

Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg é um comprimido revestido redondo vermelho.

Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg é um comprimido revestido redondo vermelho amarronzado.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

➤ **Dosagem e método de administração: Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular**

**- Método de administração**

Uso oral

**- Dose usual recomendada**

A dose recomendada é de 20 mg uma vez ao dia.

**- Duração do tratamento**

A terapia deve ser continuada enquanto os fatores de risco para AVC e embolia sistêmica persistirem.

**- Método e frequência da administração**

Deve ser ingerido um comprimido de 20 mg de Xarelto® (rivaroxabana) por dia.

Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg e Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg devem ser ingeridos com alimentos (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, o comprimido de Xarelto® (rivaroxabana) pode ser triturado e misturado com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral. Após a administração do comprimido triturado de Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg ou de Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por alimento.

O comprimido de Xarelto® (rivaroxabana) triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar Xarelto® (rivaroxabana). O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda gástrica, que deve ser lavada com água após a



Science for a Better Life

administração. Após a administração do comprimido triturado de Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg ou de Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por nutrição enteral (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### **- Doses esquecidas**

Em caso de esquecimento de uma dose, o paciente deve tomar Xarelto® (rivaroxabana) imediatamente e continuar com a tomada uma vez ao dia, conforme recomendado, no dia seguinte.

Não deve ser tomada dose em dobro para compensar uma dose esquecida dentro do mesmo dia.

#### **- Dose diária máxima**

A dose máxima recomendada diariamente é 20 mg.

#### **- Informações adicionais para populações especiais**

##### **Pacientes com insuficiência hepática**

Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C (ver “Contraindicações” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

##### **Pacientes com insuficiência renal**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina (ClCr):  $\leq 80$ -50 mL/min) (ver “Propriedades Farmacocinéticas”). Para pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina (ClCr):  $< 50$ -30 mL/min) ou grave (depuração de creatinina (ClCr):  $< 30$ -15 mL/min) a dose recomendada é de 15 mg uma vez ao dia (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência renal grave (ClCr:  $< 30$ -15 mL/min) indicam que as concentrações plasmáticas da rivaroxabana são significativamente aumentadas, portanto, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com precaução nestes pacientes (ver “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

O uso de Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado em pacientes com ClCr  $< 15$  mL/min (ver “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

##### **Convertendo de antagonistas de vitamina K (AVK) para Xarelto® (rivaroxabana)**

O tratamento com AVK deve ser interrompido e iniciada a terapia com Xarelto® (rivaroxabana) assim que o valor de RNI for  $\leq 3,0$ .

Em pacientes convertidos de AVKs para Xarelto® (rivaroxabana), os valores de RNI serão falsamente elevados após a ingestão de Xarelto® (rivaroxabana). O RNI não é válido para medir a atividade anticoagulante de Xarelto® (rivaroxabana), e desta forma não deve ser usado para este fim (ver “Interações Medicamentosas”).

##### **Convertendo de Xarelto® (rivaroxabana) para antagonistas de vitamina K (AVK)**

Existe um potencial para anticoagulação inadequada durante a transição de Xarelto® (rivaroxabana) para AVK. A anticoagulação adequada contínua deve ser assegurada durante qualquer transição para um anticoagulante alternativo. Deve ser observado que Xarelto® (rivaroxabana) pode contribuir para um valor elevado de RNI.

Em pacientes convertidos de Xarelto® (rivaroxabana) para AVK, o AVK deve ser administrado concomitantemente até que o valor de RNI seja  $\geq 2,0$ . Para os dois primeiros dias do período de conversão, a dose padrão de AVK deve ser utilizada seguida pela dose de AVK ajustada de acordo com os testes de RNI. Enquanto os pacientes receberem



Science for a Better Life

ambos, Xarelto® (rivaroxabana) e AVK, a medida de RNI não deve ser realizada antes de 24 horas (após a dose anterior, mas antes da próxima dose de Xarelto® (rivaroxabana)). Com a descontinuação de Xarelto® (rivaroxabana), o teste de RNI pode ser feito de forma confiável 24 horas após a última dose (ver “Interações Medicamentosas”).

#### **Convertendo de anticoagulantes parenterais para Xarelto® (rivaroxabana)**

Para pacientes que estejam atualmente recebendo um anticoagulante parenteral, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser iniciado 0 a 2 horas antes do horário previsto para próxima administração do medicamento parenteral (por exemplo, heparina de baixo peso molecular) ou no momento da descontinuação da administração parenteral contínua do medicamento (por exemplo, heparina não fracionada intravenosa).

#### **Convertendo de Xarelto® (rivaroxabana) para anticoagulantes parenterais**

Descontinue o uso de Xarelto® (rivaroxabana) e administre a primeira dose do anticoagulante parenteral no momento em que a próxima dose de Xarelto® (rivaroxabana) seria administrada.

#### **Crianças e adolescentes (do nascimento aos 18 anos)**

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos.

#### **Pacientes idosos**

Não é necessário ajuste de dose com base na idade do paciente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### **Gênero**

Não é necessário ajuste de dose com base no sexo do paciente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### **Peso corporal**

Não é necessário ajuste de dose com base no peso corporal do paciente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### **Diferenças étnicas**

Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

### ➤ **Dosagem e método de administração no tratamento de TVP e EP**

#### **- Método de administração**

Uso oral

#### **- Dose usual recomendada**

A dose recomendada para o tratamento inicial de TVP e EP agudos é de 15 mg de Xarelto® (rivaroxabana) **duas vezes ao dia** para as três primeiras semanas, seguido por 20 mg **uma vez ao dia** para a continuação do tratamento e para a prevenção da TVP e de EP recorrentes.

#### **- Duração do tratamento**

Para TVP, a duração do tratamento deve ser individualizada após cuidadosa avaliação do benefício do tratamento contra o risco de sangramento (ver “Advertências e Precauções”). A terapia de curta duração (3 meses) deve ser baseada em fatores de risco transitórios (por exemplo, cirurgia recente, trauma, imobilização) e durações mais longas devem ser



Science for a Better Life

baseadas em fatores de risco permanentes ou TVP idiopática. A experiência com Xarelto® (rivaroxabana) nesta indicação por mais de 12 meses é limitada.

Para EP, a duração do tratamento deve ser individualizada após cuidadosa avaliação do benefício do tratamento contra o risco de sangramento (ver “Advertências e Precauções”). A terapia de curta duração (pelo menos 3 meses) deve ser baseada em fatores de risco transitórios (por exemplo, cirurgia recente, trauma, imobilização) e durações mais longas devem ser baseadas em fatores de risco permanentes ou EP idiopática.

#### **- Método e frequência da administração**

Durante as primeiras 3 semanas de tratamento agudo, Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg deve ser tomado 2 vezes ao dia.

Após as primeiras 3 semanas, o tratamento com Xarelto® (rivaroxabana) deve ser continuado com 20 mg uma vez ao dia.

Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg e Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg devem ser tomados junto com alimentos (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, o comprimido de Xarelto® (rivaroxabana) pode ser triturado e misturado com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral. Após a administração do comprimido triturado de Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg ou de Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por alimento.

O comprimido de Xarelto® (rivaroxabana) triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar Xarelto® (rivaroxabana). O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda gástrica, que deve ser lavada com água após a administração. Após a administração do comprimido triturado de Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg ou de Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por nutrição enteral (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### **- Doses esquecidas**

É essencial aderir ao esquema de dose recomendado.

Se for esquecida uma dose durante a fase de tratamento com 15 mg duas vezes ao dia (dia 1 - 21), o paciente deve tomar Xarelto® (rivaroxabana) imediatamente para garantir a ingestão de 30 mg por dia do medicamento. Nesse caso, dois comprimidos de 15 mg podem ser tomados de uma só vez. O paciente deve continuar tomando a dose regular de 15 mg duas vezes ao dia no dia seguinte, conforme recomendado.

Se for esquecida uma dose durante a fase de tratamento com uma ingestão ao dia (dia 22 em diante), o paciente deve tomar Xarelto® (rivaroxabana) imediatamente e continuar no dia seguinte com uma ingestão ao dia, conforme recomendado. A dose não deve ser dobrada no mesmo dia para compensar uma dose perdida.

#### **- Dose diária máxima**

A dose diária máxima recomendada é de 30 mg durante as três semanas iniciais do tratamento. Na fase de continuação do tratamento a dose diária máxima recomendada é de 20 mg.

	Esquema de dose	Dose máxima diária
Dia 1 - 21	15 mg duas vezes ao dia	30 mg





Science for a Better Life

Dia 22 em diante	20 mg uma vez ao dia	20 mg
------------------	----------------------	-------

### **- Informações adicionais para populações especiais**

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C (ver “Contraindicações” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### **Pacientes com insuficiência renal**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina (ClCr):  $\leq 80$ -50 mL/min) (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

O tratamento para pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina (ClCr):  $< 50$ -30 mL/min) ou grave (depuração de creatinina (ClCr):  $< 30$ -15 mL/min) deve ser 15 mg duas vezes ao dia durante as três primeiras semanas. Após esse período, é recomendada uma dose de 15 mg uma vez ao dia, baseado no modelo de Farmacocinética (ver “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

Dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência renal grave (ClCr  $< 30$ -15 mL/min) indicam que as concentrações plasmáticas de rivaroxabana aumentam significativamente, portanto, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela nestes pacientes (ver “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

O uso de Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado para pacientes com ClCr  $< 15$  mL/min (ver “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### **Convertendo de antagonistas de vitamina K (AVK) para Xarelto® (rivaroxabana)**

O tratamento com AVK deve ser interrompido e iniciado com Xarelto® (rivaroxabana) assim que os valores de RNI forem  $\leq 2,5$ .

Em pacientes convertidos de AVKs para Xarelto® (rivaroxabana), os valores de RNI serão falsamente elevados após a ingestão de Xarelto® (rivaroxabana). O RNI não é válido para medir a atividade anticoagulante de Xarelto® (rivaroxabana), e desta forma não deve ser usado para este fim (ver “Interações Medicamentosas”).

#### **Convertendo de Xarelto® (rivaroxabana) para antagonistas de vitamina K (AVK)**

Existe um potencial para anticoagulação inadequada durante a transição de Xarelto® (rivaroxabana) para AVK. A anticoagulação adequada contínua deve ser assegurada durante qualquer transição para um anticoagulante alternativo. Deve ser observado que Xarelto® (rivaroxabana) pode contribuir para um valor elevado de RNI.

Em pacientes convertidos de Xarelto® (rivaroxabana) para AVK, o AVK deve ser administrado concomitantemente até que o valor de RNI seja  $\geq 2,0$ . Para os dois primeiros dias do período de conversão, a dose padrão de AVK deve ser utilizada seguida pela dose de AVK ajustada de acordo com os testes de RNI. Enquanto os pacientes receberem ambos, Xarelto® (rivaroxabana) e AVK, a medida de RNI não deve ser realizada antes de 24 horas (após a dose anterior, mas antes da próxima dose de Xarelto® (rivaroxabana)). Com a descontinuação de Xarelto® (rivaroxabana), o teste de RNI pode ser feito de forma confiável 24 horas após a última dose (ver “Interações Medicamentosas”).

#### **Convertendo de anticoagulantes parenterais para Xarelto® (rivaroxabana)**

Para pacientes recebendo atualmente um anticoagulante parenteral, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser iniciado 0 a 2 horas antes do horário previsto para próxima administração do medicamento parenteral (por exemplo, heparina de baixo peso molecular) ou no momento da descontinuação da administração parenteral contínua do medicamento (por exemplo, heparina não fracionada intravenosa).





Science for a Better Life

### **Convertendo de Xarelto® (rivaroxabana) para anticoagulantes parenterais**

Descontinue o uso de Xarelto® (rivaroxabana) e administre a primeira dose do anticoagulante parenteral no momento em que a próxima dose de Xarelto® (rivaroxabana) seria administrada.

### **Crianças e adolescentes (do nascimento aos 18 anos)**

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Pacientes idosos**

Não é necessário ajuste de dose com base na idade do paciente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

### **Gênero**

Não é necessário ajuste de dose com base no sexo do paciente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

### **Peso corporal**

Não é necessário ajuste de dose com base no peso corporal do paciente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

### **Diferenças étnicas**

Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **➤ Resumo do perfil de segurança**

A segurança de Xarelto® (rivaroxabana) foi avaliada em quatro estudos de fase III que incluíram 6.097 pacientes expostos ao Xarelto® (rivaroxabana) 10 mg, submetidos a uma cirurgia ortopédica de grande porte nos membros inferiores (artroplastia total do quadril ou do joelho), em 3.997 pacientes enfermos hospitalizados tratados por até 39 dias e em três estudos de fase III para tratamento de TEV com 4.556 pacientes expostos a Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg duas vezes ao dia por 3 semanas seguido de 20 mg uma vez ao dia, ou 20 mg uma vez ao dia tratados por até 21 meses.

Além disso, a segurança de Xarelto® (rivaroxabana) também foi avaliada em 7.750 pacientes com fibrilação atrial não-valvular a partir de dois estudos clínicos de fase III com, pelo menos, uma dose de Xarelto® (rivaroxabana), assim como em 10.225 pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) com, pelo menos, uma dose de Xarelto® (rivaroxabana) 2,5 mg (duas vezes ao dia) ou 5 mg (duas vezes ao dia) com AAS ou AAS e clopidogrel ou ticlopidina.

No total, cerca de 67% dos pacientes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabana apresentaram reações adversas emergentes ao tratamento. Cerca de 22% dos pacientes apresentaram reações adversas consideradas relacionadas ao tratamento conforme avaliado pelos investigadores. Em pacientes tratados com Xarelto® (rivaroxabana) 10 mg submetidos à cirurgia de artroplastia de joelho ou quadril e em pacientes enfermos hospitalizados, ocorreram eventos de sangramentos em aproximadamente 6,8% e 12,6% dos pacientes, respectivamente, e ocorreu anemia em aproximadamente 5,9% e 2,1% dos pacientes, respectivamente. Em pacientes tratados tanto com Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg duas vezes ao dia seguido de 20 mg uma vez ao dia para o tratamento de TVP ou EP, quanto com 20

mg uma vez ao dia para prevenção de TVP e de EP recorrentes, eventos de sangramento ocorreram em aproximadamente 27,8% dos pacientes e anemia em aproximadamente 2,2% dos pacientes. Em pacientes tratados para prevenção de AVC e embolia sistêmica, sangramento de qualquer tipo ou gravidade foi reportado com uma taxa de eventos de 28 por 100 pacientes ao ano, e anemia com uma taxa de 2,5 por 100 pacientes ao ano. Em pacientes tratados para prevenção de morte cardiovascular e infarto do miocárdio após SCA, sangramento de qualquer tipo ou gravidade foi relatado com uma taxa de evento de 22 por 100 pacientes ao ano.

Anemia foi relatada com uma taxa de 1,4 por 100 pacientes ao ano.

Em razão do modo de ação farmacológica, Xarelto® (rivaroxabana) pode ser associado a um risco aumentado de sangramento oculto ou manifesto em qualquer tecido e órgão, o que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. O risco de sangramentos pode ser aumentado em certos grupos de pacientes, por exemplo, naqueles com hipertensão arterial grave não-controlada e/ou com medicação concomitante que afete a hemostasia (ver “Advertências e Precauções”). O sangramento menstrual pode ser intensificado e/ou prolongado.

Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) irão variar de acordo com a localização e o grau ou extensão do sangramento e/ou anemia (ver “Superdose”).

Complicações hemorrágicas podem se apresentar como fraqueza, palidez, tontura, cefaleia ou edema inexplicável, dispneia e choque inexplicável. Em alguns casos, como consequência da anemia, foram observados sintomas de isquemia cardíaca, tais como dor no peito ou angina pectoris.

Foram relatadas para Xarelto® (rivaroxabana) complicações conhecidas secundárias ao sangramento grave, como síndrome compartimental e insuficiência renal devido à hipoperfusão. Portanto, deve-se considerar a possibilidade de hemorragia ao avaliar a condição de qualquer paciente anticoagulado.

#### ➤ Lista tabulada das reações adversas

As frequências das reações adversas ao medicamento relatadas com Xarelto® (rivaroxabana) estão resumidas na tabela abaixo. As reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência. As frequências estão definidas como:

Muito comum ( $\geq 1/10$ )

Comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

**Tabela 1: Todas as reações adversas ao medicamento emergentes ao tratamento relatadas em pacientes nos estudos de fase III (RECORD 1-4 agrupados, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS e EINSTEIN (TVP/ EP/ Extensão))**

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)	Comum	Incomum	Rara
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia (incluindo os respectivos parâmetros laboratoriais)	Trombocitemia (incluindo aumento na contagem de plaquetas) <sup>A</sup>	

<b>Distúrbios cardíacos</b>		<b>Taquicardia</b>	
<b>Distúrbios oculares</b>	<b>Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival)</b>		
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	<b>Sangramento gengival Hemorragia do trato gastrintestinal (incluindo hemorragia retal) Dores abdominais e gastrintestinais Dispepsia Náusea Constipação<sup>A</sup> Diarreia Vômito<sup>A</sup></b>	<b>Boca seca</b>	
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>	<b>Febre<sup>A</sup> Edema periférico Diminuição geral da força e energia (incluindo fadiga e astenia)</b>	<b>Indisposição (incluindo mal-estar)</b>	<b>Edema localizado<sup>A</sup></b>
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>		<b>Função hepática anormal</b>	<b>Icterícia</b>
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>		<b>Reação alérgica Dermatite alérgica</b>	
<b>Traumas, intoxicação e complicações pós-procedimento</b>	<b>Hemorragia pós-procedimento (incluindo anemia pós-operatória e hemorragia da incisão) Contusão</b>	<b>Secreção da incisão<sup>A</sup></b>	<b>Pseudoaneurism a vascular<sup>C</sup></b>
<b>Investigações</b>	<b>Aumento das transaminases</b>	<b>Aumento da bilirrubina Aumento da fosfatase</b>	<b>Aumento da bilirrubina conjugada (com ou sem aumento</b>

		alcalina no sangue <sup>A</sup> Aumento de DHL <sup>A</sup> Aumento da lipase <sup>A</sup> Aumento da amilase <sup>A</sup> Aumento de GGT <sup>A</sup>	concomitante de ALT)
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos	Dor nas extremidades <sup>A</sup>	Hemartrose	Hemorragia muscular
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura Cefaleia	Hemorragia cerebral e intracranial Síncope	
Distúrbios renais e urinários	Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematúria e menorragia <sup>B</sup> ) Disfunção renal (incluindo aumento da creatinina sanguínea, aumento da ureia sanguínea) <sup>A</sup>		
Distúrbios do trato respiratório	Epistaxe Hemoptise		
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	Prurido (incluindo casos incomuns de prurido generalizado) Rash Equimose Hemorragia cutânea e subcutânea	Urticária	
Distúrbios vasculares	Hipotensão Hematoma		

<sup>A</sup> observado após cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores

<sup>B</sup> observado no tratamento de TEV como muito comum em mulheres < 55 anos



Science for a Better Life

<sup>C</sup> observado como incomum na terapia de prevenção de SCA (após intervenção percutânea)

#### **Observações pós-comercialização**

As seguintes reações adversas foram relatadas no período de pós-comercialização em associação temporal ao uso de Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana). A frequência dessas reações adversas relatadas na experiência de pós-comercialização não pode ser estimada.

**Distúrbios do sistema imunológico: angioedema e edema alérgico (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )).**

**Distúrbios hepatobiliares: colestase, hepatite (incluindo lesão hepatocelular) (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )).**

**Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: trombocitopenia (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )).**

**“Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração e nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”**

#### **10. SUPERDOSE**

Casos raros de superdose de até 600 mg foram relatados sem complicações hemorrágicas ou outras reações adversas. Devido à absorção limitada, é esperado um efeito máximo sem aumento na exposição plasmática média em doses supraterapêuticas de 50 mg ou mais. Não está disponível um antídoto específico para antagonizar os efeitos farmacodinâmicos da rivaroxabana.

Pode-se considerar o uso de carvão ativado para reduzir a absorção no caso de superdosagem de Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabana).

Devido à alta ligação da rivaroxabana às proteínas plasmáticas, não se espera que esta seja dialisável.

##### **➤ Conduta no sangramento**

Caso ocorra uma complicação hemorrágica no paciente que estiver recebendo rivaroxabana, a próxima administração deve ser adiada ou o tratamento deve ser descontinuado, conforme apropriado. A rivaroxabana tem meia-vida de aproximadamente 5 a 13 horas. A conduta deve ser individualizada de acordo com a gravidade e a localização da hemorragia. Tratamento sintomático apropriado pode ser utilizado, se necessário, como compressão mecânica (por exemplo, na epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controle de sangramento, reposição de líquidos e suporte hemodinâmico, transfusão de hemoderivados (células vermelhas embaladas ou plasma fresco congelado, dependendo da anemia ou coagulopatia associada) ou plaquetas.



Science for a Better Life

Se o sangramento não puder ser controlado pelas medidas mencionadas acima, deve-se considerar a administração de um agente reverso procoagulante específico, como:

- concentrado de complexo protrombínico (CCP);
- concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa);
- fator VIIa recombinante (r-FVIIa).

No entanto, atualmente a experiência clínica com o uso destes produtos em pacientes recebendo Xarelto® (rivaroxabana) é muito limitada (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante da rivaroxabana.

Existe experiência limitada com ácido tranexâmico, e não há experiência com ácido aminocaproico e aprotinina em indivíduos que estejam recebendo Xarelto® (rivaroxabana). Também não há racional científico para o benefício, nem experiência com a desmopressina hemostática sistêmica em pacientes recebendo Xarelto® (rivaroxabana).

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

MS – 1.7056.0048

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura

CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

**Bayer Pharma AG**

Leverkusen – Alemanha

Importado por:

**Bayer S.A.**

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 - Socorro - São Paulo – SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

**[www.bayerhealthcare.com.br](http://www.bayerhealthcare.com.br)**

**SAC 0800 7021241**

**[sac@bayer.com](mailto:sac@bayer.com)**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**VE0314-CCDS6p**



Science for a Better Life

**Para 15 mg e 20 mg**  
**Bula Profissional**  
**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/05/2013	0368995/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg
17/05/2013	0393535/13-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/05/2012	0462981/12-7	Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	08/05/2013	“Indicações”, “Resultados de Eficácia” “Posologia e Modo de Usar” “Advertências e precauções”	VP/VPS	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg
17/09/2013	0786078/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg
11/07/2014	0551250/14-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	“Advertências e Precauções” “Interações Medicamentosas” “Superdose”	VP/VPS	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg
26/08/2014	0705458/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg
22/12/2014	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	“Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”	VP/VPS	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg