



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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

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

O programa clínico de Xarelto® (rivaroxabana) foi desenhado para demonstrar a eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) para a 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 médio em 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 *endpoint* primário combinado de AVC e embolia sistêmica fora do SNC. Adicionalmente, desfechos secundários importantes (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 2). 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 3).

Tabela 2: Resultados de eficácia dos estudos de fase III ROCKET AF

População em estudo	Pacientes com fibrilação atrial não-valvular ^{a)}		
Dose do tratamento	Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg via oral 1x/dia (15 mg via oral 1x/dia em pacientes com ClCr: < 50 - 30 mL/min) N=7.061	varfarina titulada para RNI alvo de 2,5 (faixa terapêutica 2,0 a 3,0) N=7.082 Taxa de evento (100 pacientes.ano)	<i>Hazard Ratio</i> (95%IC) Valor de p

	Taxa de evento (100 pacientes.ano)		
AVC e embolia sistêmica extra SNC*	189 (1,70%)	243 (2,15%)	0,79 (0,65 – 0,95) 0,015
AVC, embolia sistêmica extra SNC e morte vascular*	346 (3,11%)	410 (3,63%)	0,86 (0,74 - 0,99) 0,034
AVC, embolia sistêmica extra 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 extra SNC**	5 (0,04%)	22 (0,19%)	0,23 (0,09 - 0,61) 0,003

a) população de segurança, em tratamento

* estatisticamente superior

** nominalmente significativo

Tabela 3: Resultados de segurança dos estudos de fase III ROCKET AF			
População em estudo	Pacientes com fibrilação atrial não-valvular ^{a)}		
Dose do tratamento	Xarelto® (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)	<i>Hazard Ratio</i> (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

a) população de segurança, em tratamento

** nominalmente significativo

➤ Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) 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 na prevenção de TVP e de embolia pulmonar (EP) recorrentes. Mais de 4.600 pacientes foram estudados em ensaios clínicos de fase III, randomizados, controlados (EINSTEIN TVP e EINSTEIN Extensão). A duração total do tratamento combinado em ambos 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 de uma dose de 20 mg de Xarelto® (rivaroxabana) uma vez ao dia. O regime de tratamento comparador consistiu em administrar enoxaparina por pelo menos cinco dias em combinação com antagonista da vitamina K até o TP/RNI ficar na 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.

Ambos os estudos de fase III usaram os mesmos resultados primário e secundário de eficácia predefinidos. O resultado primário de eficácia foi TVP sintomática recorrente definido como um composto de TVP recorrente ou fatal, ou EP não fatal. O resultado 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 4), Xarelto® (rivaroxabana) demonstrou ser não inferior a enoxaparina/AVK para o resultado primário. O benefício clínico (NCB – *Net Clinical Benefit*) predeterminado (resultado primário de eficácia e eventos de sangramento importante) foi reportado com HR de 0,67 ((IC 95% = 0,47 - 0,95), $p = 0,027$) a favor da rivaroxabana. As taxas de incidência para o resultado principal de segurança (eventos de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante) assim como o resultado secundário de segurança (eventos de sangramento importante), foram semelhantes para ambos os grupos de tratamento.

No estudo EINSTEIN Extensão (veja Tabela 5), a rivaroxabana foi superior ao placebo para os resultados primário e secundário de eficácia. Para o resultado 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 resultado 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 4: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III EINSTEIN TVP

População do Estudo	3.449 pacientes com trombose venosa profunda aguda sintomática	
Dose e Duração do Tratamento	Xarelto 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%)
EP recorrente sintomática	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recorrente sintomática	14 (0,8%)	28 (1,6%)
TVP e EP sintomáticas	1 (0,1%)	0
EP fatal / morte onde EP não pode ser excluída	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Eventos de sangramento importante	14 (0,8%)	20 (1,2%)

*p: < 0,0001 (não inferioridade), 0,076 (superioridade)

HR: 0,680 (0,443 – 1,042)

Tabela 5: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III EINSTEIN Extensão

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

* p: < 0,0001 (superioridade)

HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

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 pela natureza de amplificação 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® (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 o RNI (Relação Normalizada Internacional) é calibrado e validado somente para cumarínicos e não pode ser usado para qualquer outro anticoagulante.

Em pacientes recebendo rivaroxabana para tratamento de TVP e prevenção de TVP e de EP recorrentes, os percentis 5/95 para TP (Neoplastin®) 2 - 4 horas depois da ingestão do comprimido (ou seja, no momento de efeito máximo) variaram de 16 a 33 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 TP (Neoplastin®) 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® 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 com Xarelto® (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. A dose de 10 mg de Xarelto® (rivaroxabana) pode ser tomada com ou sem alimento (veja item "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® (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 biodisponibilidade oral alta. Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg e 20 mg devem ser tomados com alimentos (veja item "Posologia e Modo de Usar").

Sob condições de alimentação Xarelto® (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%.

- 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_{ss} de aproximadamente 50 L.

- Metabolismo e eliminação

Da dose administrada de rivaroxabana, aproximadamente 2/3 sofre 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 CYP 3A4, CYP 2J2 e de mecanismos independentes do CYP. A degradação oxidativa de metade de 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 P-gp (P-glicoproteína) 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 (veja item "Posologia e Modo de Usar").

- Gênero

Não há diferenças clinicamente relevantes da farmacocinética entre pacientes homens e mulheres (veja item "Posologia e Modo de Usar").

- Diferentes categorias de peso

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

- Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (veja item "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 (veja item "Posologia e Modo de Usar").

- Insuficiência hepática

O efeito de insuficiências hepáticas 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. Devido ao fato de que este aspecto é considerado em apenas um dos cinco medidores clínicos/bioquímicos que compõem o sistema de classificação *Child Pugh*, o risco de sangramentos 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 sadio. 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 sadios, 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 sadios; 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 acentuada relação Farmacocinética/Farmacodinâmica entre concentração e TP.

Não há dados disponíveis para pacientes *Child Pugh* C (veja itens “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 ($\text{ClCr} < 80\text{-}50 \text{ mL/min}$), 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 (veja itens “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).

Aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais pronunciados (veja itens “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 1,5; 1,9 e 2,0, respectivamente quando comparada com voluntários saudáveis; 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 $15 - 30 \text{ mL/min}$) (veja itens “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.

➤ Dados de segurança pré-clínicos

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

Não foi observada toxicidade órgão-específica de 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 revelantes na motilidade gastrointestinal, função hepática, função renal e níveis de glicose sanguínea.

- 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 modo de ação farmacológico exagerado do composto. Em cães com exposições muito altas, foram observados sangramentos importantes espontâneos. Os NOAELs (Níveis de efeitos adversos não observados) depois de exposição crônica são 12,5 mg/kg em ratos e 5 mg/kg em cães.

- Carcinogenicidade

A rivaroxabana foi testada com doses de até 60 mg/kg/dia, atingindo níveis de exposição similares 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 (veja subitem “Gravidez e lactação”).

A radioatividade relacionada à $[C^{14}]$ rivaroxabana penetrou na 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), chegou a 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 (veja subitem “Gravidez e lactação”).

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

- Lactação

Administrou-se [C¹⁴] rivaroxabana por via oral a ratas lactantes Wistar (dia 8 a 10 do pós-parto) em dose oral única de 3 mg/kg de peso corporal.

A radioatividade relacionada à [C¹⁴] rivaroxabana foi secretada no leite das ratas lactantes somente num grau baixo 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 depois da administração (veja subitem “Gravidez e lactação”).

- Genotoxicidade

Não se observou genotoxicidade num teste para mutação genética em bactérias (Teste de Ames), num 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 (veja item “Composição”); em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, hemorragia intracraniana, hemorragia gastrointestinal); e ainda em pacientes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com *Child Pugh B* e *C*.

A segurança e a eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) não foram estabelecidas 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 (veja subitens “Gravidez e lactação” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

A segurança e a eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) não foram estabelecidas 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 (veja subitens “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 de CYP 3A4 e de P-gp. 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.

Entretanto, o antimicótico azólico fluconazol, um inibidor moderado do CYP3A4, tem menor efeito na exposição à rivaroxabana e pode ser co-administrado (veja item “Interações Medicamentosas”).

➤ Tratamento de TEV: Insuficiência renal

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal que estejam recebendo co-medicações que levem ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma (veja item “Interações Medicamentosas”).

➤ Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal grave ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$), 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 $\text{ClCr} < 30 - 15 \text{ mL/min}$.

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 (veja item “Posologia e Modo de Usar” e subitens “Propriedades Farmacocinéticas” e “Propriedades Farmacodinâmicas”).

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.

➤ 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 recente cerebral, espinal ou oftalmológica;
- bronquiectasia ou história de hemorragia 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.

Deve-se considerar tratamento profilático apropriado para pacientes com risco de doença ulcerativa gastrointestinal (veja item "Interações Medicamentosas").

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

- **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 hemorragia deve ser avaliado em relação à urgência de tal intervenção.

A administração de Xarelto® (rivaroxabana) deve ser reiniciada após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica, o mais rapidamente possível, desde que a situação clínica do paciente permita e a sua hemostasia adequada tenha sido estabelecida (veja subitem "Propriedades Farmacocinéticas - Metabolismo e eliminação").

- **Prolongamento do QTc**

Não foi observado efeito de prolongamento do QTc com o uso de Xarelto® (rivaroxabana).

- **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).

➤ Gravidez e lactação

- Gravidez

A segurança e a 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 (veja subitem “Dados de segurança pré-clínicos”). Não se identificou potencial teratogênico primário. Devido ao risco intrínseco de sangramentos e a evidência que a rivaroxabana atravessa a placenta, Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado na gravidez (veja item “Contraindicações” e subitem “Dados de segurança pré-clínicos”).

- Lactação

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

➤ Mulheres em idade fértil

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

➤ Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Foram reportadas síncope e tonturas, o que pode afetar a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas (veja item “Reações adversas”). Pacientes que experimentarem estas reações não devem dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

➤ Interações farmacocinéticas



A rivaroxabana é eliminada principalmente pelo metabolismo hepático mediado pelo citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2) e por excreção renal do fármaco inalterado, envolvendo sistemas de transportadores P-glicoproteína (P-gp) / proteína de resistência ao câncer de mama (Bcrp).

➤ Inibição do CYP

A rivaroxabana não inibe o CYP 3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.

➤ Indução do CYP

A rivaroxabana não induz o CYP 3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.

➤ Efeitos na rivaroxabana

O uso concomitante de Xarelto® (rivaroxabana) com inibidores potentes do CYP 3A4 e inibidores de P-gp pode levar à redução da depuração hepática e renal e, deste modo, ao aumento significativo da exposição sistêmica.

A co-administração de Xarelto® (rivaroxabana) com cetoconazol, antimicótico azólico (400 mg uma vez ao dia), um potente inibidor do CYP 3A4 e do P-gp, 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_{máx} média da rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos.

A co-administração de Xarelto® (rivaroxabana) com o inibidor de protease do HIV, ritonavir (600 mg duas vezes ao dia), um potente inibidor de CYP 3A4 e de P-gp, levou a um aumento de 2,5 vezes da AUC média da rivaroxabana e a um aumento de 1,6 vezes da C_{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 de proteases do HIV (veja item “Advertências e Precauções”).

Para outros fármacos que inibam potentemente apenas uma das vias de eliminação da rivaroxabana, seja CYP 3A4 ou P-gp, 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 do CYP 3A4 e inibidor moderado da P-gp, 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 à 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 CYP 3A4 e P-gp, 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 de AUC e $C_{\text{máx}}$ e é considerado clinicamente irrelevante.

O fluconazol (400 mg uma vez ao dia), considerado um inibidor moderado do CYP 3A4, 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.

Em função de dados clínicos limitados disponíveis, não se pode excluir que a dronedarona, que é um potente inibidor da P-gp e um inibidor moderado do CYP 3A4, possa ter um efeito clinicamente relevante sobre a exposição à rivaroxabana. Portanto, a combinação deve ser usada com cautela.

A co-administração de Xarelto® (rivaroxabana) com o indutor potente de CYP 3A4 e de P-gp, rifampicina, levou a uma diminuição aproximada de 50% da AUC média da rivaroxabana, havendo diminuições paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos.

O uso concomitante de Xarelto® (rivaroxabana) com outros indutores potentes do CYP 3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou Erva de São João) também pode levar a uma diminuição da concentração plasmática de rivaroxabana. Indutores potentes do CYP 3A4 devem ser administrados com cautela.

➤ **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 (veja item “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 num subgrupo de pacientes, e esse efeito não foi correlacionado à agregação plaquetária, à P-selectina ou aos níveis de receptores de GPIIb/IIIa (veja item “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 (veja item “Advertências e Precauções”).

Ao converter pacientes de varfarina (RNI 2,0 - 3,0) para Xarelto® (rivaroxabana) (20 mg) ou de Xarelto® (rivaroxabana) (20 mg) para varfarina (RNI 2,0 - 3,0) aumentou o tempo de protrombina (TP)/RNI (Neoplastin®) mais que aditivamente (valores RNI individuais de até 12 podem ser observados), 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, os quais não são afetados pela varfarina.

A partir de quatro dias da interrupção da varfarina, todos os testes (incluindo o TP, TTPa, a inibição da atividade do fator Xa e ETP) refletiram apenas o efeito do Xarelto® (rivaroxabana) (veja “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 mínima 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 tomados com alimentos (veja subitem “Propriedades Farmacocinéticas”).

➤ Interações cuja existência não foi demonstrada

Não houve interações farmacocinéticas mútuas entre rivaroxabana e midazolam (substrato de CYP 3A4), digoxina (substrato de P-glicoproteína) ou atorvastatina (substrato de CYP 3A4 e P-gp).

A co-administração do inibidor da bomba de prótons omeprazol, do antagonista do receptor H₂ 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 co-administrado com 500 mg de ácido acetilsalicílico.

➤ Interações com parâmetros laboratoriais

Os testes de parâmetros da coagulação (TP, TTPa, Hep® Teste) são afetados como esperado pelo modo de ação de Xarelto® (rivaroxabana).

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.”

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: SPAF**

- 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.

- 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 a coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com *Child Pugh* B e C (veja item “Contraindicações” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

Pacientes com insuficiência renal

Não é requerido ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina (ClCr): < 80 - 50 mL/min). 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 (veja subitem “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.

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

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

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

Em pacientes convertidos de AVKs para Xarelto® (rivaroxabana), os valores 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 (veja item “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 RNI elevada.

Em pacientes convertidos de Xarelto® (rivaroxabana) para AVK, o AVK deve ser administrado simultaneamente até que a RNI seja $\geq 2,0$. Para os dois primeiros dias do período de conversão, a dosagem padrão de AVK deve ser utilizada seguida pela dosagem de AVK de acordo com os testes de RNI. Enquanto os pacientes receberem ambos, Xarelto® (rivaroxabana) e AVK, a RNI não deve ser testada 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 (veja itens "Interações Medicamentosas" e "Posologia e Modo de usar").

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 requerido ajuste de dose com base na idade do paciente (veja subitem "Propriedades Farmacocinéticas").

Gênero

Não é requerido ajuste de dose com base no sexo do paciente (veja subitem "Propriedades Farmacocinéticas").

Peso corporal

Não é requerido ajuste de dose com base no peso corporal do paciente (veja subitem "Propriedades Farmacocinéticas").

Diferenças étnicas

Não é requerido ajuste de dose com base em diferenças étnicas (veja subitem “Propriedades Farmacocinéticas”).

➤ **Dosagem e método de administração no tratamento de TEV**

- Método de administração:

Uso oral

- Dose usual recomendada:

A dose recomendada para o tratamento inicial da TVP aguda 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:

A duração do tratamento deve ser individualizada após cuidadosa avaliação do benefício do tratamento contra o risco de sangramento (veja item “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 baseadas em fatores de risco permanentes ou TVP idiopática. A experiência com Xarelto® (rivaroxabana) nesta indicação por mais de 12 meses é limitada.

- 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.

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

- Informações adicionais sobre 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 (veja item “Contraindicações” e subitem “Propriedades Farmacocinéticas”).

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina (ClCr): < 80 - 50 mL/min) (veja subitem “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 (veja item “Advertências e Precauções” e subitem “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.

O uso de Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado para pacientes com ClCr < 15 mL/min (veja item “Advertências e Precauções” e subitem “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 a RNI for $\leq 2,5$.

Em pacientes convertidos de AVKs para Xarelto® (rivaroxabana), os valores 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 (veja item “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 RNI elevada.

Em pacientes convertidos de Xarelto® (rivaroxabana) para AVK, o AVK deve ser administrado simultaneamente até que a RNI seja $\geq 2,0$. Para os dois primeiros dias do período de conversão, a dosagem padrão de AVK deve ser utilizada seguida pela dosagem de AVK de acordo com os testes de RNI. Enquanto os pacientes receberem ambos, Xarelto® (rivaroxabana) e AVK, a RNI não deve ser testada 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 (veja itens “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).

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 requerido ajuste de dose com base na idade do paciente (veja subitem “Propriedades Farmacocinéticas”).

Gênero

Não é requerido ajuste de dose com base no sexo do paciente (veja subitem “Propriedades Farmacocinéticas”).

Peso corporal

Não é requerido ajuste de dose com base no peso corporal do paciente (veja subitem “Propriedades Farmacocinéticas”).

Diferenças étnicas

Não é requerido ajuste de dose com base em diferenças étnicas (veja subitem “Propriedades Farmacocinéticas”).

“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”

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 a Xarelto® (rivaroxabana) 10 mg, submetidos a uma cirurgia ortopédica de grande porte nos membros

inferiores (artroplastia total do quadril ou do joelho) tratados por até 39 dias e em dois estudos de fase III para tratamento de TEV com 2.194 pacientes expostos a Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg duas vezes ao dia por três semanas seguido de 20 mg uma vez ao dia, ou a 20 mg uma vez ao dia tratados por até 21 meses.

Além disso, dados de segurança de pacientes com fibrilação atrial não valvular foram provenientes de dois estudos clínicos de fase III com 7.750 pacientes tratados com pelo menos uma dose de Xarelto® (rivaroxabana).

Em um total aproximado de 73% de pacientes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabana foram relatados eventos adversos emergentes ao tratamento. Cerca de 24% dos pacientes experimentaram reações adversas consideradas relacionadas ao tratamento conforme avaliado pelos investigadores. Em pacientes tratados com Xarelto® (rivaroxabana) 10 mg submetidos à artroplastia do quadril ou joelho, eventos de sangramento ocorreram em aproximadamente 6,8% dos pacientes e anemia ocorreu em aproximadamente 5,9% dos pacientes. 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, quanto com Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg uma vez ao dia para prevenção de TVP e de EP recorrentes, eventos de sangramento ocorreram em aproximadamente 22,7% dos pacientes e anemia ocorreu em aproximadamente 1,8% dos pacientes. Em pacientes tratados para prevenção de AVC e embolia sistêmica, sangramento de qualquer tipo ou severidade foi reportado com uma taxa de eventos de 28 por 100 pacientes.ano, e anemia com uma taxa de 2,5 por 100 pacientes.ano. Em razão do modo de ação farmacológico, Xarelto® (rivaroxabana) pode ser associado a um risco aumentado de sangramento oculto ou manifesto em qualquer tecido ou órgão, o que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. O risco de sangramento 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 hemostase (veja item “Advertências e Precauções”). O sangramento menstrual pode ser intensificado e/ou prolongado.

Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) variam de acordo com a localização e o grau ou extensão do sangramento e/ou anemia (veja item “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 secundárias conhecidas de sangramento grave, como síndrome compartimental e falência renal devido à hipoperfusão. Portanto, deve-se considerar a possibilidade de uma hemorragia ao avaliar as condições de qualquer paciente anticoagulado.

➤ Lista tabulada de reações adversas

As frequências das reações adversas 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, que são definidas como muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

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

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA)	Frequente	Pouco frequente	Rara
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia (incluindo respectivos parâmetros laboratoriais)	Trombocitemia (incluindo aumento na contagem de plaquetas) ^A	
Distúrbios cardíacos	Taquicardia		
Distúrbios oculares	Hemorragia ocular (incluindo		

	hemorragia subconjuntival)		
Distúrbios gastrintestinais	Hemorragia do trato gastrintestinal (incluindo sangramento gengival e hemorragia retal) Dores abdominais e gastrintestinais Dispepsia Náusea Constipação ^A Diarreia Vômito ^A	Boca seca	
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Febre ^A Edema periférico Diminuição geral da força e energia (incluindo fadiga e astenia)	Mal-estar (incluindo indisposição) Edema localizado ^A	
Distúrbios hepatobiliares		Função hepática anormal	Icterícia
Distúrbios do sistema imunológico		Reação alérgica Dermatite alérgica	
Traumas, envenenamento e complicações pós-procedimento	Hemorragia pós-procedimento (incluindo anemia pós-operatória e hemorragia da incisão) Contusão	Secreção da incisão ^A	
Investigações	Aumento das transaminases	Aumento da bilirrubina Aumento da	Aumento da bilirrubina conjugada

		fosfatase alcalina no sangue ^A Aumento de LDH ^A Aumento da lipase ^A Aumento da amilase ^A Aumento de GGT ^A	(com ou sem aumento concomitante de ALT)
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conectivo e dos ossos	Dor nas extremidades ^A	Hemartrose	Hemorragia muscular
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura Cefaleia Síncope	Hemorragia cerebral e intracranial	
Distúrbios renais e urinários	Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematuria e menorragia ^B)	Insuficiência renal (incluindo aumento da creatinina sanguínea, aumento da ureia sanguínea) ^A	
Distúrbios do trato respiratório	Epistaxe	Hemoptise	
Distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos	Prurido (incluindo casos pouco frequentes de prurido generalizado) Exantema Equimose	Urticária Hemorragia cutânea e subcutânea	
Distúrbios vasculares	Hipotensão Hematoma		



^A observado após cirurgia ortopédica de grande porte

^B observado no tratamento de TEV como muito frequente em mulheres < 55 anos

➤ Reações adversas de outros estudos clínicos

Além disso, em outros estudos clínicos com Xarelto® (rivaroxabana) foi relatada formação de pseudoaneurisma vascular após intervenção percutânea.

“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, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE:

Casos raros de superdosagem de até 600 mg foram reportados sem complicações hemorrágicas ou outras reações adversas. Devido a limitada absorção, um efeito teto com nenhum aumento adicional na exposição média ao plasma é esperado a uma dose supratrapêutica de 50 mg ou superior.

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 na hemorragia

Caso ocorra uma complicação hemorrágica no paciente que estiver recebendo rivaroxabana, a próxima administração deve ser atrasada 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 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:

- concentrado de complexo de protrombina (CCP);
- concentrado de complexo de protrombina ativada (CCPA);
- fator VIIa recombinante (rF VIIa).

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

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

Não há experiência com agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico, ácido aminocaproico) em indivíduos que estejam recebendo Xarelto® (rivaroxabana). Também não há racional científico para o benefício, nem experiência com a desmopressão hemostática sistêmica e aprotinina 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 Schering Pharma AG

Leverkusen–Alemanha

Importado por:

Bayer



Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100 - Socorro

04779-900 - São Paulo – SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

www.bayerscheringpharma.com.br

SAC 0800 7021241

sac@bayerhealthcare.com

Venda sob prescrição médica



VE0311-CCDS2

ESTE TEXTO CORRESPONDE
AO ANEXO I - INFORMAÇÕES
TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS
DA SAÚDE, DA RESOLUÇÃO
ANVISA - RDC 47/09