

Xarelto®

rivaroxabana

Forma farmacêutica:

Comprimido revestido

Apresentação:

Cartucho com blister contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos

1

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser administrado da seguinte forma:

Oral

Uso Adulto

Composição:

Cada comprimido revestido contém 10 mg de rivaroxabana. Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, óxido férrico vermelho, macrogol, dióxido de titânio

2

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

Informações ao paciente:

Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante que você leia as informações contidas na bula, verifique o prazo de validade, o conteúdo e a integridade da embalagem. Mantenha a bula do produto sempre em mãos para qualquer consulta que se faça necessária.

Como Xarelto® (rivaroxabana) funciona?

A substância ativa de Xarelto® (rivaroxabana) é a rivaroxabana, que pertence a um grupo de medicamentos chamados de agentes antitrombóticos e inibe o fator de coagulação Xa, reduzindo assim a tendência do sangue formar coágulos.

3

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

Por que Xarelto® (rivaroxabana) foi indicado?

Xarelto® (rivaroxabana) é usado para prevenir a formação de coágulos de sangue nas suas veias após cirurgia de substituição da articulação em seus joelhos ou quadril. Seu médico lhe prescreveu este medicamento porque após uma operação você tem risco aumentado de ter um coágulo de sangue.

4

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

Quando não devo usar Xarelto® (rivaroxabana)?

➤ Contra-indicações

Você não deve utilizar Xarelto® (rivaroxabana):

- se você for alérgico (hipersensível) à rivaroxabana ou a qualquer outro componente de Xarelto® (rivaroxabana). Os componentes do produto estão listados no início da bula;
- se você tem sangramento excessivo;
- se você tem doença hepática grave, que leva a um aumento de risco de sangramento;
- se você está grávida ou amamentando.

5

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

Não use Xarelto® (rivaroxabana) e fale com seu médico se qualquer um dos eventos acima aplica-se a você.

➤ Precauções e Advertências

Deve-se ter cuidado especial na administração de Xarelto® (rivaroxabana):

- se você tem doença renal grave ou moderada;
- se você tem risco aumentado de sangramento, tais como:
 - distúrbios hemorrágicos;
 - pressão sanguínea muito aumentada, não controlada por tratamento médico;
 - úlcera ativa ou recente no estômago ou intestino;
 - um problema nos vasos sanguíneos da parte de trás de seus olhos (retinopatia);

6

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

- sangramento recente em seu cérebro (hemorragia intracraniana ou intracerebral);
- problemas nos vasos do cérebro ou medula;
- operação recente em seu cérebro, medula ou olhos.

Se alguma das condições acima aplica-se a você, converse com seu médico antes de usar Xarelto® (rivaroxabana). Seu médico poderá decidir mantê-lo sob cuidadosa observação.

Se sua operação envolver um cateter ou uma injeção na sua medula espinal (por exemplo para anestesia epidural ou espinal ou redução da dor):

- é muito importante usar Xarelto® (rivaroxabana) antes e após a injeção ou remoção do cateter, exatamente nos horários informados por seu médico;

7

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

- fale imediatamente para seu médico se você sentir anestesia ou fraqueza nas suas pernas ou problemas com seu intestino ou bexiga após o final da anestesia, pois são necessárias medidas urgentes.

- Gravidez e lactação

Se você está grávida ou amamentando, não use Xarelto® (rivaroxabana). Caso exista uma possibilidade de você ficar grávida, use um método contraceptivo enquanto estiver usando Xarelto® (rivaroxabana). Se você engravidar enquanto estiver usando Xarelto® (rivaroxabana), fale imediatamente com seu médico. Ele irá decidir como você deverá ser tratada.

- Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

8

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

Não há evidência do efeito da rivaroxabana sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

➤ Interações medicamentosas

Informe seu médico se você está usando ou usou recentemente qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos de venda sem prescrição médica.

Informe seu médico antes de usar Xarelto® (rivaroxabana) caso você esteja usando:

- algum medicamento para infecções fúngicas (por exemplo cetoconazol), a menos que seja apenas para aplicação sobre a pele;
- medicamentos antivirais para HIV / AIDS (por exemplo ritonavir);

9

- outros medicamentos para reduzir a coagulação sanguínea (por exemplo enoxaparina ou clopidogrel);
- antiinflamatórios e medicamentos para alívio da dor (por exemplo naproxeno ou ácido acetilsalicílico).

Pois estes medicamentos podem aumentar o efeito de Xarelto® (rivaroxabana). Seu médico poderá decidir mantê-lo sob cuidadosa observação.

“Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.”

“Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.”

10

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

Como devo usar Xarelto® (rivaroxabana)?

➤ Aspecto Físico

Comprimido revestido vermelho claro

➤ Características Organolépticas

Sem cheiro (odor) específico

➤ Dosagem

Ver texto presente em “Como usar”.

➤ Como usar

Sempre use Xarelto® (rivaroxabana) exatamente como informado por seu médico. Caso você não esteja certo, deve verificar com seu médico.

11

A dose usual é um comprimido (10 mg) uma vez ao dia. Ingerir o comprimido preferencialmente com água. O comprimido pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Tome o primeiro comprimido 6 a 10 horas após a operação. Então tome um comprimido por dia até que seu médico lhe peça para parar.

Procure ingerir o comprimido mais ou menos no mesmo horário de cada dia. Isso irá ajudá-lo a se lembrar de tomar o comprimido.

Se você passou por uma cirurgia de grande porte do quadril, você normalmente irá tomar os comprimidos por 5 semanas. Se você passou por uma cirurgia de grande porte do joelho, você normalmente irá tomar os comprimidos por 2 semanas.

12

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

Se você esquecer de tomar um comprimido, deverá tomá-lo assim que se lembrar e, no dia seguinte, continuar tomando o comprimido uma vez ao dia, como antes.

Não dobre a dose para compensar um comprimido esquecido.

Não descontinue o uso de Xarelto® (rivaroxabana) sem conversar antes com seu médico, pois Xarelto® (rivaroxabana) previne o desenvolvimento de condições graves.

Converse com seu médico caso você tenha alguma dúvida sobre o uso do produto.

“Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.”

➤ Populações especiais de pacientes

- Crianças e adolescentes

13

Não administre Xarelto® (rivaroxabana) a pessoas com menos de 18 anos. Não existe informação suficiente sobre o uso deste medicamento em crianças e adolescentes.

“Não use medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.”

“Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.”

14

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

Quais os males que Xarelto® (rivaroxabana) pode causar?

Como todos os medicamentos, Xarelto® (rivaroxabana) pode ocasionar reações adversas, embora nem todas as pessoas apresentem estas reações.

Assim como outros medicamentos similares (agentes antitrombóticos), Xarelto® (rivaroxabana) pode causar sangramento, que pode ser potencialmente fatal. Em alguns casos esse sangramento pode não ser perceptível.

Fale com seu médico, se você sentir qualquer uma das reações adversas a seguir:

- sangramento extenso ou excessivo;

15

- fraqueza anormal, fadiga, palidez, tontura, dor de cabeça ou inchaço sem explicação.

Seu médico poderá decidir mantê-lo sob cuidadosa observação ou mudar o seu tratamento.

As seguintes reações adversas foram relatadas com Xarelto® (rivaroxabana):

Reações adversas frequentes (afetam de 1 a 10 em cada 100 pessoas):

- sangramento pós operação;
- anemia;
- náusea;
- os testes sanguíneos podem mostrar um aumento em algumas enzimas hepáticas.

16

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

Reações adversas pouco frequentes (afetam de 1 a 10 em cada 1.000 pessoas):

- sangramento em seu estômago ou intestino, sangramento genital, sangramento no nariz;
- hematoma, equimose;
- sangue na urina;
- secreção nas feridas cirúrgicas;
- batimento cardíaco aumentado (taquicardia);
- pressão baixa;
- mal estar (fraqueza, fadiga), dor de cabeça, tontura, falta de força;
- dor de estômago, indigestão (constipação, diarreia, dispepsia, vômito);

17

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

- boca seca;
- inchaço localizado, inchaço nos membros (edema);
- febre;
- dor nos membros;
- erupção cutânea, coceira na pele, urticária;
- função renal alterada;
- os testes sanguíneos podem mostrar um aumento na bilirrubina, algumas enzimas pancreáticas ou no número de plaquetas (trombocitopenia).

Reações adversas raras (afetam de 1 a 10 em cada 10.000 pessoas):

- alteração na função hepática;
- reações alérgicas na pele.

18

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

Reações adversas de frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis)

- sangramento em um órgão crítico (por exemplo: cérebro);
- sangramento da glândula adrenal;
- sangramento do branco dos olhos;
- amarelamento da pele e olhos (icterícia);
- hipersensibilidade;
- tosse com sangue.

Se você tiver qualquer reação adversa grave ou se você notar qualquer reação não mencionada nesta bula, informe seu médico.

"Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis."

19

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

"Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico."

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade de Xarelto® (rivaroxabana) de uma só vez?

Informe seu médico imediatamente em caso de ingestão de grande quantidade de Xarelto® (rivaroxabana), pois isso aumenta o risco de sangramento.

20

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

Onde e como devo guardar Xarelto® (rivaroxabana)?

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

"Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças."

21

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

Informações Técnicas aos Profissionais de Saúde:

Características Farmacológicas:

> Farmacodinâmica

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

22

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

23

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

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 CIN (Coeficiente Internacional Normalizado) é calibrado e validado somente para cumarínicos e não pode ser usado para qualquer outro anticoagulante. Em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica de grande porte, os percentis 5/95 para TP (Neoplastin®) 2-4 horas depois da ingestão do comprimido (por

24

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

exemplo, no momento de efeito máximo) variaram de 13 a 25 segundos.

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e o Hep Test® 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 rivaroxabana.

➤ Farmacocinética

Absorção e Biodisponibilidade:

A biodisponibilidade absoluta da rivaroxabana é alta (80%-100%) para a dose de 10 mg. A rivaroxabana é

25

rapidamente absorvida, atingindo concentrações máximas ($C_{m\acute{a}x}$) 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido.

A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou o $C_{m\acute{a}x}$ de rivaroxabana na dose de 10 mg. A dose de 10 mg de rivaroxabana pode ser tomada com ou sem alimento (ver item "Posologia").

A variabilidade da farmacocinética da rivaroxabana é moderada, com variabilidade interindividual (CV%) de 30 a 40%, exceto no dia da cirurgia e no dia seguinte, quando a variabilidade na exposição é alta (70%).

Distribuição:

A ligação às proteínas plasmáticas em humanos é alta, aproximadamente de 92% a 95%, sendo a albumina sérica o

26

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

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 da parte morfolinona e a hidrólise das ligações amida são os principais locais de biotransformação.

27

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.

28

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

Idosos (acima de 65 anos de idade):

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 item "Posologia"). Não há diferenças clinicamente relevantes da farmacocinética entre pacientes homens e mulheres (ver item "Posologia").

Populações e condições especiais

- Diferentes categorias de peso:

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

29

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 (do nascimento aos 18 anos)

Não existem dados disponíveis para pacientes nesta população (ver item "Posologia").

- Diferenças étnicas

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

30

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

- Alteração hepática

O efeito de alterações 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 alteração 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

31

claramente correlacionado com esta classificação. A decisão de tratar os pacientes com anticoagulantes deve ser, portanto, tomada independentemente da classificação Child Pugh.

A rivaroxabana é contra-indicada em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante.

Pacientes cirróticos com alteração 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.

32

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

Em pacientes cirróticos com alteração hepática moderada (classificados como Child Pugh B), a média da AUC de 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 alteração hepática grave.

A inibição da atividade do fator Xa foi aumentada por um fator de 2,6 quando comparada a voluntários saudáveis; o prolongamento 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

33

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

são sintetizados no fígado. Pacientes com alteração hepática moderada foram mais sensíveis à rivaroxabana, resultando em uma acentuada relação PK/PD entre concentração e TP. Não há dados disponíveis para pacientes Child Pugh C (ver item "Posologia").

- **Alteração 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 alteração da função renal leve (ClCr: 80-50 mL/min), moderada (ClCr: < 50-30 mL/min) ou grave (ClCr: < 30-15 mL/min), as alterações na concentração plasmáticas de rivaroxabana (AUC) foram 1,4; 1,5 e 1,6 vezes

34

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

maiores, respectivamente, comparadas com voluntários saudáveis (ver itens "Posologia" e "Advertências"). Aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais pronunciados (ver itens "Posologia" e "Advertências").

Em indivíduos com alterações renais leves, moderadas ou graves, 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 TP foi similarmente aumentado por um fator de 1,3; 2,2 e 2,4, respectivamente. Não há dados em pacientes com ClCr < 15 mL/min.

O uso não é recomendado em pacientes com depuração de creatinina < 15 mL/min. A rivaroxabana deve ser utilizada com cautela em pacientes com alteração renal grave

35

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

(depuração de creatinina 15-30 mL/min) (ver itens "Posologia" e "Advertências").

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

➤ **Dados de segurança pré-clínicos**
Exceto pelos efeitos relacionados a um modo de ação farmacológico exacerbado (sangramentos), os dados pré-clínicos não revelam prejuízo especial para humanos, com base em estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas e genotoxicidade.

A rivaroxabana foi testada para avaliação de segurança não-clínica em estudos convencionais e apropriados de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e de doses repetidas,

36

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

genotoxicidade, fototoxicidade e toxicidade para a reprodução. Não se observou toxicidade orgãoespecífica da rivaroxabana até a dose mais alta testada.

➤ **Farmacologia de Segurança**
As funções cardiovascular, respiratória e do SNC não foram afetadas. Não se observou potencial pró-arritmico. 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.

37

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

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, não puderam ser relacionados a um modo de ação farmacológico exagerado do composto. Em cães com exposições muito altas, foram observados sangramentos espontâneos graves. 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.

38

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

➤ **Carcinogenicidade**
Estudos de mutagenicidade *in vitro* (ensaio microsomal de *Salmonella*, ensaio citogénico *in vitro* com células V9) e ensaios *in vivo* (Micronúcleo) não revelaram qualquer evidência de potencial genotóxico. Além disso, não se observaram lesões neoplásicas em estudos de toxicidade de dose repetida realizados com ratos, camundongos e cães. Portanto, não foram considerados necessários estudos de carcinogenicidade para apoiar a indicação de uso apenas a curto prazo.

➤ **Toxicologia para a reprodução**
A rivaroxabana foi testada em estudos de toxicidade para o desenvolvimento em níveis de exposição de até 38 vezes

39

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

(rato) e de até 89 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 item "Gravidez e Lactação").

A radioatividade relacionada a [C¹⁴] 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

40

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

do sangue, o que indica secreção de radioatividade no leite (ver item "Gravidez e Lactação").

A rivaroxabana não mostrou efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina até 200 mg/kg (ver item "Gravidez e Lactação").

➤ Lactação

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

A radioatividade relacionada a [¹⁴C] rivaroxabana foi secretada no leite da 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

41

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

O programa clínico da rivaroxabana foi elaborado para demonstrar a eficácia da 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 a 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.

A rivaroxabana, em dose de 10 mg uma vez ao dia, iniciada no mínimo 6 horas após a cirurgia, foi comparada a 40 mg

43

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

O desfecho principal de segurança, sangramento maior, mostrou taxas comparáveis para pacientes tratados com 10 mg de rivaroxabana, em comparação a 40 mg de enoxaparina.

45

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

	RECORD 1		
População do Estudo	4.541 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do quadril		
Dosagem e Duração do Tratamento	rivaroxabana 10 mg 1x/d 35 ± 4 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 35 ± 4 dias	p
Taxa de TEVs maiores	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001
TEVs sintomáticos	6 (0,4%)	11 (0,7%)	

47

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

de 32 horas depois da administração (ver item "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.

Resultados de eficácia:

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

42

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

de enoxaparina uma vez por dia, iniciada em 12 horas antes da cirurgia.

Em todos os 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 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 mais baixa nos pacientes tratados com rivaroxabana, em comparação aos pacientes tratados com enoxaparina.

44

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

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

	RECORD 1		
População do Estudo	4.541 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do quadril		
Dosagem e Duração do Tratamento	rivaroxabana 10 mg 1x/d 35 ± 4 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 35 ± 4 dias	p
TEVs totais	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001

46

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

	RECORD 1		
População do Estudo	4.541 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do quadril		
Dosagem e Duração do Tratamento	rivaroxabana 10 mg 1x/d 35 ± 4 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 35 ± 4 dias	p
Sangramentos maiores	6 (0,3%)	2 (0,1%)	

48

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

RECORD 2			
População do Estudo	2.509 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do quadril		
Dosagem e Duração do Tratamento	rivaroxabana 10 mg 1x/d 35 ± 4 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 12 ± 2 dias	p
TEVs totais	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001
Taxa de TEVs maiores	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001

49

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

RECORD 2			
População do Estudo	2.509 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do quadril		
Dosagem e Duração do Tratamento	rivaroxabana 10 mg 1x/d 35 ± 4 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 12 ± 2 dias	p
TEVs sintomáticos	3 (0,4%)	15 (1,7%)	
Sangramentos maiores	1 (0,1%)	1 (0,1%)	

50

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

RECORD 3			
População do Estudo	2.531 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do joelho		
Dosagem e Duração do Tratamento	rivaroxabana 10 mg 1x/d 12 ± 2 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 12 ± 2 dias	p
TEVs totais	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Taxa de TEVs maiores	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01

51

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

RECORD 3			
População do Estudo	2.531 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do joelho		
Dosagem e Duração do Tratamento	rivaroxabana 10 mg 1x/d 12 ± 2 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 12 ± 2 dias	p
TEVs sintomáticos	8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Sangramentos maiores	7 (0,6%)	6 (0,5%)	

52

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

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 maiores e de TEVs sintomáticos com 10 mg de rivaroxabana uma vez ao dia, em comparação a 40 mg de enoxaparina uma vez ao dia.

Indicações:

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

53

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

placentária. Portanto, o uso da rivaroxabana é contra-indicado durante toda a gravidez (ver itens “Gravidez e Lactação” e “Dados de Segurança Pré-Clínicos”). Não existem dados disponíveis para o uso de rivaroxabana em mulheres lactantes. Dados em animais indicam que a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, a rivaroxabana só pode ser administrada depois que for descontinuada a amamentação (ver itens “Gravidez e Lactação” e “Dados de Segurança Pré-Clínicos”).

55

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

Contra-indicações:

Xarelto® (rivaroxabana) é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do produto, em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, hemorragia intracraniana, hemorragia gastrointestinal), e ainda em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante.

Não existem dados disponíveis em humanos para o uso de rivaroxabana em mulheres grávidas. Dados em animais mostram que a rivaroxabana atravessa a barreira

54

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto:

Ver item “Posologia”.

Posologia:

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

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.

56

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

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

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

Em caso de esquecimento da tomada de um comprimido, o paciente deverá tomá-lo assim que se lembrar e, no dia seguinte, continuar tomando o comprimido uma vez ao dia, como antes.

➤ Populações especiais de pacientes

- Idosos (acima de 65 anos), gênero e peso corporal
Não é necessário ajuste de dose para estas populações de pacientes (ver item "Características Farmacológicas").

57

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

(Child Pugh C) (ver itens "Contra-indicações" e "Características Farmacológicas").

- Pacientes com alteração da função renal
Não é necessário ajuste de dose se a rivaroxabana for administrada em pacientes com alteração renal leve (ClCr: 80-50 mL/min) ou moderada (ClCr: < 50-30 mL/min) (ver item "Características Farmacológicas").

Dados clínicos limitados para pacientes com alteração renal grave (ClCr: < 30-15 mL/min) indicam que os níveis plasmáticos de rivaroxabana aumentam significativamente nesta população de pacientes. Portanto, a rivaroxabana deve ser utilizada com cautela nestes pacientes.

59

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

- distúrbios hemorrágicos adquiridos ou congênitos;
 - hipertensão arterial grave não controlada;
 - doença gastrintestinal ulcerativa ativa;
 - úlceras gastrintestinais recentes;
 - retinopatia vascular;
 - hemorragia intracraniana ou intracerebral recente;
 - anormalidades vasculares intraespinais ou intracerebrais;
 - logo após cirurgia cerebral, medular ou oftalmológica.
- Deve-se ter cuidado se os pacientes forem tratados concomitantemente com fármacos que interferem na hemostasia, como os antiinflamatórios não-esteroidais

61

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

O risco destes eventos é ainda mais aumentado com o uso de cateteres epidurais de demora ou pelo uso concomitante de fármaco que afetem a hemostasia. O risco também pode estar aumentado por punção epidural ou espinal traumática ou repetida.

Os pacientes devem ser frequentemente monitorados para sinais e sintomas de alteração neurológica (por exemplo, hipoestesia ou fraqueza dos membros inferiores, disfunção intestinal ou vesical). 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

63

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

- Crianças (do nascimento aos 18 anos)
Não existem dados clínicos para crianças.

- Pacientes com alteração da função hepática
A rivaroxabana é contra-indicada em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante.

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com outras doenças hepáticas (ver item "Características Farmacológicas").

Dados clínicos limitados em pacientes com alteração hepática moderada (Child Pugh B) indicam aumento significativo da atividade farmacológica. Não existem dados clínicos disponíveis para pacientes com alteração hepática grave

58

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

O uso de rivaroxabana não é recomendado para pacientes com ClCr <15 mL/min (ver itens "Advertências" e "Características Farmacológicas").

- Diferenças étnicas
Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (ver item "Características Farmacológicas").

Advertências:

➤ Risco de sangramento

A rivaroxabana, como outros antitrombóticos, deve ser utilizada com cautela em pacientes com risco aumentado de sangramento, tais como:

60

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

(AINEs), os inibidores da agregação plaquetária ou outros antitrombóticos (ver item "Interações Medicamentosas"). Qualquer queda de hemoglobina ou da pressão arterial sem explicação deve levar à investigação de um local com hemorragia.

➤ Anestesia neuraxial (epidural/espinal)

Quando a anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou uma punção espinal é realizada, os pacientes tratados com antitrombóticos para prevenção de complicações tromboembólicas correm risco do desenvolvimento de um hematoma epidural ou espinal que possa resultar em paralisia a longo prazo.

62

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

pacientes anticoagulados ou que vão ser anticoagulados para tromboprofilaxia.

Um cateter epidural não deve ser retirado antes de 18 horas após a última administração de rivaroxabana.

A rivaroxabana deve ser administrada no mínimo 6 horas após a remoção do cateter.

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

➤ Alteração renal

A rivaroxabana deve ser utilizada com cautela em pacientes com alteração renal moderada (depuração de creatinina 30-49 mL/min) que estejam recebendo co-medicações que

64

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: Schwarz, 266

levam ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma (ver item "Interações Medicamentosas"). Em pacientes com alteração renal grave (ClCr: < 30 mL/min), os níveis plasmáticos de rivaroxabana podem elevar-se significativamente, o que pode levar a um aumento do risco de hemorragia. Em razão da doença de base, estes pacientes têm um aumento do risco de sangramento e de trombose. Em virtude dos dados clínicos limitados, a rivaroxabana deve ser usada com cautela nos pacientes com ClCr <30-15 mL/min. Não há dados clínicos disponíveis para pacientes com alteração renal grave (ClCr < 15 mL/min). Portanto, o uso

65

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

de rivaroxabana não é recomendado nestes pacientes (ver itens "Posologia" e "Características Farmacológicas"). Após início do tratamento, os pacientes com alteração 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. Isto pode ser feito por exame físico regular dos pacientes, observação estreita da drenagem da ferida cirúrgica e dosagens periódicas da hemoglobina.

66

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

➤ Medicação concomitante

A rivaroxabana não é recomendada em pacientes recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos do tipo azólico (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 de rivaroxabana até um grau clinicamente relevante, o que pode levar ao aumento no risco de sangramentos (ver item "Interações Medicamentosas").

67

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

➤ Prolongamento QTc

Não foi observado efeito de prolongamento do QTc com a 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 este medicamento.

➤ Gravidez e lactação

Não existem dados disponíveis em humanos sobre o uso de rivaroxabana em mulheres grávidas.

68

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

Em ratas e coelhas, a rivaroxabana mostrou pronunciada toxicidade materna, com alterações placentárias relacionadas ao seu modo de ação farmacológico (por exemplo, complicações hemorrágicas). Não se identificou potencial teratogênico primário. Dados em animais mostraram pronunciada toxicidade materna de rivaroxabana relacionada ao seu modo de ação farmacológico (por exemplo, complicações hemorrágicas) levando à toxicidade reprodutiva (ver item "Dados de Segurança Pré-Clínicos"). Devido ao risco intrínseco de sangramentos e a evidência que a rivaroxabana atravessa a placenta, seu uso na gravidez é contra-indicado (ver itens "Contra-Indicações" e "Dados de Segurança Pré-Clínica").

69

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

Não existem dados disponíveis em humanos sobre o uso de rivaroxabana em lactantes. Em ratas, a rivaroxabana é secretada no leite. Portanto, a rivaroxabana só pode ser administrada depois de descontinuada a amamentação (ver itens "Contra-indicações" e "Dados de Segurança Pré-Clínicos").

➤ Mulheres em idade fértil

A rivaroxabana deve ser utilizada em mulheres em idade fértil somente com uma contracepção eficaz.

➤ Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não se relatou nenhum efeito da rivaroxabana sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

70

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Ver item "Posologia".

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

71

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

(P-gp) / proteína de resistência ao câncer de mama (Bcrp).

➤ Inibição do CYP

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

➤ Indução do CYP

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

➤ Efeitos da rivaroxabana

O uso concomitante de rivaroxabana com inibidores potentes do CYP 3A4 e inibidores de P-gp pode levar à

72

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

redução da depuração hepática e renal e, deste modo, a aumento significativo da exposição sistêmica.

A co-administração de rivaroxabana com cetoconazol, antimicótico tipo azólico (400 mg uma vez ao dia), um potente inibidor do CYP3A4 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 $C_{\text{máx}}$ média de rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos.

A co-administração de 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

73

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

e a um aumento de 1,6 vezes de $C_{\text{máx}}$ média de rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos. Portanto, a rivaroxabana não é recomendada em pacientes que estejam recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos do tipo azólicos ou inibidores de proteases do HIV (ver item "Advertências").

Para outros fármacos que inibam potentemente apenas uma das vias de eliminação de rivaroxabana, seja CYP3A4 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 da CYP 3A4 e inibidor moderado da

74

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

P-gp, levou ao aumento de 1,5 vezes da AUC média de 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.

A co-administração de rivaroxabana com o indutor potente de CYP 3A4 e de P-gp, rifampicina, levou a uma diminuição aproximada de 50% da AUC média da

75

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

rivaroxabana, havendo diminuições paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos.

O uso concomitante de 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. A diminuição das concentrações plasmáticas de rivaroxabana é considerada clinicamente irrelevante.

> Interações Farmacodinâmicas

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

76

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

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

O clopidogrel (300 mg em dose de ataque, seguida por 75 mg de dose de manutenção) não mostrou uma interação farmacocinética, mas foi observado um aumento relevante dos tempos de sangramento num subgrupo de pacientes, e esse efeito não se correlacionou à agregação plaquetária, à P-selectina ou aos níveis de receptores de GPIIb/IIIa (ver item "Advertências").

Não foi observado prolongamento clinicamente relevante do tempo de sangramento após administração concomitante

77

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

de rivaroxabana e 500 mg de naproxeno. Todavia, pode haver indivíduos com resposta farmacodinâmica mais pronunciada (ver item "Advertências").

> Alimentos e Laticínios

A dose de 10 mg de rivaroxabana pode ser tomada com ou sem alimentos (ver item "Características Farmacológicas").

> 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).

78

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

A co-administração do antagonista do receptor H_2 ranitidina, o 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 a rivaroxabana foi co-administrada com 500 mg de ácido acetilsalicílico.

> Interações com parâmetros laboratoriais

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

79

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

> 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.

80

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

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.

Reações adversas a medicamentos:

A segurança de 10 mg de rivaroxabana foi avaliada em três estudos de fase III que incluíram 4.571 pacientes expostos à rivaroxabana, submetidos a uma cirurgia ortopédica de grande porte nos membros inferiores (artroplastia total

81

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

do quadril ou do joelho) tratados por até 39 dias. No total de cerca de 14% dos pacientes tratados, apresentaram reações adversas. Sangramentos ocorreram em aproximadamente 3% e anemia, em aproximadamente 1% dos pacientes. Outras reações adversas comuns são náusea, aumento da GGT e aumento nas transaminases. As reações adversas são apresentadas dentro de cada grupo de frequência por classificação por sistema corpóreo; as reações adversas devem ser interpretadas dentro do ambiente cirúrgico.

As frequências são definidas como:
Frequente: $\geq 1\%$ a $< 10\%$ ($\geq 1/100$ a $< 1/100$)
Pouco frequente: $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$ ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

82

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

Rara: $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$ ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muito rara: $< 0,01\%$ ($< 1/10.000$)

Em razão do modo de ação farmacológico, a rivaroxabana pode estar associada a um risco aumentado de sangramento oculto ou manifesto em qualquer tecido ou órgão, o que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo possível resultado fatal) variam de acordo com a localização e o grau ou extensão do sangramento. 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 homeostase (ver item "Advertências"). Podem estar

83

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

presentes complicações hemorrágicas como fraqueza, astenia, palidez, tontura, cefaléia ou edema inexplicável. Portanto, deve-se considerar a possibilidade de uma hemorragia ao avaliar as condições de qualquer paciente anticoagulado.

As reações adversas relatadas pelos investigadores nos três estudos de fase III (estudos 11354, 11357 e 11356) estão listadas abaixo por classificação por sistema corpóreo (em MedDRA) e frequência.

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático

- Anemia (incluindo os respectivos parâmetros laboratoriais) foi frequente.

84

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

- Trombocitopenia (incluindo aumento da contagem de plaquetas) foi pouco frequente.

Distúrbios cardíacos

- Taquicardia foi pouco frequente.

Distúrbios gastrintestinais

- Náuseas foram frequentes.
- Constipação, diarreia, dor abdominal e gastrintestinal (incluindo dor abdominal alta e desconforto gástrico), dispepsia (inclui desconforto epigástrico), boca seca e vômitos foram pouco frequentes.

Distúrbios gerais e condições no local de administração

- Edema localizado, mal-estar (incluindo fadiga e astenia), febre e edema periférico foram pouco frequentes.

85

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

Distúrbios hepatobiliares

- Função hepática anormal foi rara.

Distúrbios do sistema imune

- Dermatite alérgica foi rara.

Traumas, intoxicações e complicações do procedimento

- Secreção nas incisões foi pouco frequente.

Investigações

- Aumento de GGT e aumento das transaminases (incluindo aumento de ALT e de AST) foram frequentes.
- Aumento da lipase, aumento da amilase, aumento da bilirrubina no sangue, aumento de DHL e aumento de fosfatase alcalina foram pouco frequentes.

86

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

- Aumento da bilirrubina conjugada (com ou sem aumento concomitante de ALT) foi rara.

Distúrbios músculo-esqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos

- Dor nas extremidades foi pouco frequente.

Distúrbios do sistema nervoso

- Tontura, cefaléia e síncope (incluindo perda de consciência) foram pouco frequentes.

Distúrbios renais e urinários

- Alteração renal (incluindo aumento da creatinina e da uréia no sangue) foi pouco frequente.

87

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

- Prurido (incluindo casos raros de prurido generalizado), erupção cutânea, urticária (incluindo casos raros de urticária generalizada) e contusão foram pouco frequentes.

Distúrbios vasculares

- Hemorragia pós-procedimento (incluindo anemia pós-operatória e hemorragia na incisão) foi frequente.
- Hipotensão (incluindo diminuição da pressão arterial e hipotensão pelo procedimento), hemorragia (incluindo hematoma e casos raros de hemorragia muscular), hemorragia no trato gastrintestinal (incluindo sangramento gengival, hemorragia retal, hemátêmese),

88

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

hematúria (incluindo presença de sangue na urina), hemorragia do trato genital (incluindo menorragia) e epistaxe foram pouco frequentes.

Em outros estudos clínicos com rivaroxabana, foram relatados casos isolados de hemorragia da adrenal e hemorragia conjuntival, além de hemorragia fatal em úlcera gastrintestinal; foram raros os casos de icterícia e de hipersensibilidade e hemoptise foi pouco frequente. Foram reportados sangramentos intracraniais (especialmente em pacientes com hipertensão arterial e/ou sob agentes antiemostáticos concomitantemente) que em casos isolados podem ser potencialmente fatais.

89

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

Pode-se considerar o uso de carvão ativado para reduzir a absorção no caso de superdosagem de rivaroxabana. A administração de carvão ativado até 8 horas após a superdosagem pode reduzir a absorção de rivaroxabana. Devido à alta ligação da rivaroxabana às proteínas plasmáticas, não se espera que seja dialisável.

Caso ocorra sangramento, o controle da hemorragia pode incluir as seguintes etapas:

- Atraso da administração seguinte de rivaroxabana ou descontinuação do tratamento, conforme apropriado. A rivaroxabana tem meia-vida de aproximadamente 5 a 13 horas (ver item "Características Farmacológicas").

91

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante da rivaroxabana. Não há fundamentação científica de benefício ou experiência com hemostáticos sistêmicos (por exemplo, desmopressina, aprotinina, ácido tranexâmico, ácido aminocapróico) em indivíduos que estejam recebendo rivaroxabana.

Armazenagem:

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

93

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

SAC 0800 7021241

sac@bayerhealthcare.com

Venda sob prescrição médica

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

VE0209-0608

Bayer

95

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

"Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico."

Superdose:

A superdosagem após a administração de rivaroxabana pode levar a complicações hemorrágicas por suas propriedades farmacodinâmicas.

Não está disponível um antídoto específico para os efeitos farmacológicos da rivaroxabana.

90

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

- Deve ser considerado o tratamento sintomático apropriado, por exemplo, compressão mecânica (como na epistaxe intensa), intervenções cirúrgicas, reposição de líquidos e suporte hemodinâmico, transfusão de hemoderivados ou componentes.

Se o sangramento não puder ser controlado pelas medidas mencionadas acima, pode-se considerar a administração de um dos seguintes procoagulantes:

- concentrado de complexo de protrombina ativada (CCPA);

- concentrado de complexo de protrombina (CCP);

- fator VIIa recombinante (rF VIIa).

Portanto, atualmente não há experiência com o uso destes produtos em pacientes recebendo rivaroxabana.

92

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

MS – 1.7056.0048

Farm. Resp.: Dr. Braulio Lordêllo

GRF-SP n° 9496

Fabricado por:

Bayer HealthCare AG

Leverkusen – NRW - Alemanha

Importado e distribuído por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100 - Socorro

04779-900 - São Paulo – SP

C.N.P.J. n° 18.459.628/0001-15

www.bayerscheringpharma.com.br

94

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

SAC 0800 7021241

sac@bayerhealthcare.com

Venda sob prescrição médica

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

VE0209-0608

Bayer

95

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA

PMR 79807988 (67/02)
Pantone: Schwarz, 266


79807988

96

Fabricado por:
Bayer HealthCare AG
Leverkusen – NRW - Alemanha

Importado e distribuído por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge,
1.100 - Socorro
04779-900 - São Paulo – SP
C.N.P.J. n.º 18.459.628/0001-15
www.bayerscheringpharma.com.br

SAC 0800 7021241
sac@bayerhealthcare.com
79807988



Xarelto®
rivaroxabana



Bayer Schering Pharma

PMR 79807988 (67/02)

Pantone: **Cyan**, **Magenta**, **Yellow**, **Schwarz**, Cool Gray 10, 266

ESTE TEXTO É A
REPRODUÇÃO
DA BULA