

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Teva 2,5 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 2,5 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 184,7 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate rotunde de aproximativ 8 mm, de culoare galbenă, marcate cu „T” pe o față și cu „2R” pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

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

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

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

##### SCA

La pacienții la care se administrează Rivaroxaban Teva 2,5 mg de două ori pe zi trebuie să se administreze, de asemenea, o doză zilnică de 75 - 100 mg AAS sau o doză zilnică de 75 - 100 mg AAS pe lângă o doză zilnică de 75 mg clopidogrel sau o doză zilnică standard de ticlopidină.

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

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

#### BAC/BAP

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

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

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

#### *SCA, BAC/BAP*

##### *Administrare concomitentă cu tratament antiplachetar*

La pacienții cu un eveniment trombotic acut sau o procedură vasculară, la care este necesară dubla terapie antiplachetară, continuarea administrării de Rivaroxaban Teva 2,5 mg de două ori pe zi trebuie evaluată în funcție de tipul evenimentului sau procedurii și de schema de tratament antiplachetar.

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

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

##### *Doză omisă*

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

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

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

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

Există posibilitatea unei anticoagulari neadecvate pe parcursul tranziției de la tratamentul cu Rivaroxaban Teva la cel cu AVK. Pe parcursul trecerii la un medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure o anticoagulare continuă adecvată. Trebuie reținut că Rivaroxaban Teva poate contribui la creșterea valorilor INR.

La pacienții la care se face trecerea de la Rivaroxaban Teva la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este  $\geq 2,0$ . În primele două zile ale perioadei de tranziție, se va administra doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR. În perioada în care pacienților li se administrează Rivaroxaban Teva concomitent cu AVK, valorile INR se vor determina nu mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, dar înainte de administrarea următoarei doze de Rivaroxaban Teva. Odată întrerupt tratamentul cu Rivaroxaban Teva, determinarea valorii INR, care în acest caz va reflecta realitatea, se poate efectua după cel puțin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 și 5.2).

##### *Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Rivaroxaban Teva*

La pacienții cărora li se administrează un anticoagulant pe cale parenterală, se va întrerupe administrarea anticoagulantului parenteral și se va începe administrarea Rivaroxaban Teva cu 0 până la 2 ore înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament

pe cale parenterală (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică) sau la momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparină nefracționată administrată intravenos).

#### *Trecerea de la Rivaroxaban Teva la anticoagulante administrate parenteral*

Prima doză de anticoagulant parenteral se va administra la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Rivaroxaban Teva.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Datele clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei de 15 – 29 ml/min) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentrații plasmatiche crescute semnificativ la acest grup de pacienți. Prin urmare, Rivaroxaban Teva trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 – 80 ml/min) sau cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 – 49 ml/min) (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

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

##### *Pacienți vârstnici*

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

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

##### *Greutate corporală*

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

##### *Diferențe legate de sex*

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

##### *Copii și adolescenți*

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

#### Mod de administrare

Rivaroxaban Teva este destinat administrării orale.

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

#### Zdrobirea comprimatelor

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

Comprimatul zdrobit poate fi administrat deasemenea printr-o sondă de alimentare gastrică (vezi pct. 5.2 și 6.6).

### **4.3 Contraindicații**

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

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc

crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

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

Tratament concomitent al SCA cu terapie antiplachetară la pacienții cu accident vascular cerebral sau accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente (vezi pct. 4.4).

Tratament concomitent al BAC/BAP cu AAS la pacienții cu accident vascular hemoragic sau lacunar în antecedente sau cu orice accident vascular cerebral în ultima lună (vezi pct. 4.4).

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

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

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

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

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

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

Tratamentul în asociere cu alte medicamente antiplachetare, de exemplu, prasugrel sau ticagrelor, nu a fost studiat și nu este recomandat.

Se recomandă supravegherea clinică în conformitate cu practicile referitoare la medicamentele anticoagulante, pe întreaga perioadă a tratamentului.

##### Risc hemoragic

La fel ca în cazul administrării altor anticoagulante, pacienții care administrează Rivaroxaban Teva trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor de sângerare. Se recomandă prudență la utilizarea în condiții cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Rivaroxaban Teva trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.9).

În studiile clinice, cazurile de hemoragii ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, hemoragie gingivală, gastrointestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban asociat cu unul sau două medicamente antiplachetare. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, ar putea fi utilă testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei vizibile, după cum se consideră adecvat.

Așa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienți cu risc crescut de

sângerare. Prin urmare, administrarea Rivaroxaban Teva în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut cunoscut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor aterotrombotice. În plus, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8). Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale constituie un indiciu care impune căutarea sursei hemoragiei.

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

#### Insuficiență renală

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

Rivaroxaban Teva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei de 30-49 ml/min) care primesc concomitent alte medicamente ce cresc concentrațiile plasmatiche de Rivaroxaban Teva (vezi pct. 4.5).

#### Interacțiuni cu alte medicamente

Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban Teva la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, ritonavir). Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât și ai glicoproteinei P (gp-P) și, în consecință, pot crește concentrațiile plasmatiche ale rivaroxaban până la valori semnificative din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), ceea ce poate determina creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acidul acetilsalicilic, inhibitorii agregării plachetare sau inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). În cazul pacienților cu risc de boală ulceroasă gastrointestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Pacienților tratați cu Rivaroxaban Teva și medicamente antiplachetare trebuie să li se administreze tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.

#### Alți factori de risc hemoragic

La fel ca în cazul altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, precum:

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

Trebuie administrat cu prudență la pacienții cu SCA și BAC/BAP:

- cu vârsta  $\geq 75$  ani, dacă se administrează concomitent doar cu AAS sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină. Raportul beneficiu-risc al tratamentului trebuie evaluat în fiecare caz în parte, în mod regulat.
- cu greutate corporală mai mică (< 60 kg) dacă se administrează concomitent fie doar cu AAS, fie cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină.

- pacienții cu BAC cu insuficiență cardiacă simptomatică severă. Datele din studii indică faptul că acești pacienți este posibil să obțină mai puține beneficii în urma tratamentului cu rivaroxaban (vezi pct. 5.1).

#### Pacienți cu cancer

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

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

#### Pacienți cu proteze valvulare

Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (*transcatheter aortic valve replacement*, TAVR). Siguranța și eficacitatea rivaroxaban nu au fost studiate la pacienți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evedențieze că rivaroxaban asigură o anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Tratamentul cu Rivaroxaban Teva nu este recomandat la acești pacienți.

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Utilizarea anticoagulantelor orale cu acțiune directă (DOAC), inclusiv rivaroxaban, nu este recomandată la pacienții cu tromboză în antecedente care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt triplu pozitivi (pentru lupus anticoagulant, anticorpi anti-anticardiolipină și anticorpi anti-beta-glicoproteină I), tratamentul cu DOAC se poate asocia cu creșterea ratelor de recurență a evenimentelor trombotice comparativ cu terapia cu un antagonist al vitaminei K.

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

##### Pacienți cu SCA

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

##### Pacienți cu BAC/BAP

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu BAC/BAP cu accident vascular cerebral hemoragic sau lacunar în antecedente sau cu accident vascular cerebral ischemic, non-lacunar în luna anterioară (vezi pct. 4.3).

Pacienții după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice, cu un accident vascular cerebral sau AIT în antecedente nu au fost studiați. Tratamentul cu rivaroxaban 2,5 mg trebuie evitat la acești pacienți cărora li se administrează tratament antiplachetar.

##### Anestezie sau puncție lombară/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia lombară/epidurală) sau a puncției lombare/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a unui hematom epidural sau spinal, care poate determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul de apariție a acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale á demeure, sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi, de asemenea, crescut prin puncția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrilor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă se observă tulburări neurologice, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să analizeze posibilele

beneficii comparativ cu riscurile la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant pentru tromboprofilaxie. Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea rivaroxaban 2,5 mg și a medicamentelor antiplachetare. Administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie oprită conform indicațiilor din informațiile fabricantului privind prescrierea.

Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea rivaroxaban simultan cu realizarea rahianesteziei (epidurale/lombare) sau a puncției lombare, se va lua în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, nu se cunoaște momentul exact pentru fiecare pacient în care se ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut.

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

Dacă este necesară efectuarea unei proceduri invazive sau a unei intervenții chirurgicale, trebuie oprită administrarea Rivaroxaban Teva 2,5 mg cu cel puțin 12 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă pacientul trebuie supus unei intervenții chirurgicale electivă și nu se dorește efectul antiplachetar, administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie întreruptă, conform recomandărilor fabricantului din informațiile privind prescrierea.

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

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

#### Pacienți vârstnici

Înaintarea în vârstă poate duce la creșterea riscului hemoragic (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### Reacții dermatologice

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

#### Informații cu privire la excipienți

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

Rivaroxaban Teva conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

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

#### Inhibitori ai CYP3A4 și ai glicoproteinei-P (gp-P)

Administrarea concomitentă de rivaroxaban și ketoconazol (400 mg o dată pe zi) sau ritonavir (600 mg de două ori pe zi) a determinat o creștere de 2,6 ori/2,5 ori a valorilor medii ale ASC la starea de echilibru pentru rivaroxaban și o creștere de 1,7 ori/1,6 ori a  $C_{max}$  medii a rivaroxaban, cu o amplificare semnificativă a efectelor farmacodinamice ce pot determina creșterea riscului de sângerare. În consecință, utilizarea Rivaroxaban Teva nu este recomandată la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament sistemic cu antimicotice azolice cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol sau inhibitori ai proteazei HIV. Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât și ai gp-P (vezi pct. 4.4).

Este de așteptat ca substanțele active care inhibă puternic numai una din căile de eliminare a rivaroxaban, fie CYP3A4, fie gp-P, să crească mai puțin concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban. De exemplu, claritromicina (500 mg de două ori pe zi) considerată un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor moderat al gp-P, a determinat o creștere de 1,5 ori a valorilor medii ale ASC și o creștere de 1,4 ori a  $C_{max}$  pentru rivaroxaban. Interacțiunea cu claritromicină este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, însă la pacienții cu risc crescut poate fi semnificativă. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Eritromicina (500 mg de trei ori pe zi), care este un inhibitor moderat al CYP3A4 și gp-P, a determinat o creștere de 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și  $C_{max}$  pentru rivaroxaban. Interacțiunea cu eritromicina este puțin probabil relevantă clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi semnificativă la pacienții cu risc crescut.

La subiecții cu insuficiență renală ușoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$  pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. La subiecții cu insuficiență renală moderată, eritromicina a determinat o creștere de 2,0 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$  pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. Eritromicina are efect aditiv la cel al insuficienței renale (vezi pct. 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), care este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban și o creștere de 1,3 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$ . Interacțiunea cu fluconazol este puțin probabil relevantă clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi semnificativă la pacienții cu risc crescut. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Având în vedere că datele clinice disponibile pentru dronedaronă sunt limitate, trebuie evitată administrarea acesteia concomitent cu rivaroxaban.

#### Anticoagulante

După administrarea concomitentă de enoxaparină (40 mg în doză unică) și rivaroxaban (10 mg în doză unică) s-a observat un efect suplimentar asupra activității anti-factor Xa, fără efecte adiționale asupra testelor de coagulare (timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT)). Enoxaparina nu a influențat farmacocinetica rivaroxaban.

Din cauza riscului crescut de sângerare, se recomandă prudență în cazul utilizării la pacienți tratați concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### AINS/inhibitori ai agregării plachetare

Nu s-a observat o prelungire relevantă clinic a timpului de sângerare după administrarea concomitentă de rivaroxaban (15 mg) și 500 mg naproxen. Cu toate acestea, răspunsul farmacodinamic poate fi mai intens la anumite persoane.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative clinic atunci când rivaroxaban a fost administrat concomitent cu 500 mg de acid acetilsalicilic.

Clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg urmată de o doză de menținere de 75 mg) nu a prezentat interacțiuni farmacocinetice cu rivaroxaban (15 mg), dar s-a observat o creștere relevantă a timpului de sângerare la un subgrup de pacienți, care nu a fost corelată cu agregarea plachetară sau cu nivelurile de selectină-P sau de receptori GPIIb/IIIa.

Se recomandă prudență în cazul în care pacienții sunt tratați concomitent cu AINS (inclusiv acid acetilsalicilic) și inhibitori ai agregării trombocitelor, deoarece aceste medicamente cresc de obicei riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

#### ISRS/IRSN

Similar altor anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de sângerare în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN, din cauza efectului raportat al acestora asupra trombocitelor. La utilizarea concomitentă în cadrul programului clinic cu rivaroxaban, au fost observate rate numerice mai mari ale cazurilor de hemoragii majore sau non-



majore relevante clinic, în toate grupurile de tratament.

#### Warfarină

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

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban în perioada de tranziție între tratamente, se pot utiliza testele de determinare a activității anti-factor Xa, PiCT și Heptest, deoarece rezultatele acestor teste nu au fost influențate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (incluzând TP, aPTT, inhibarea activității factorului Xa și PTE) au reflectat numai efectul rivaroxaban.

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei în perioada de tranziție între tratamente, se poate utiliza testul de determinare al INR la atingerea  $C_{min}$  de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), deoarece la acest moment rezultatele testului sunt influențate într-o măsură minimală de rivaroxaban.

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

#### Inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de rivaroxaban și rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4, a determinat scăderea cu aproximativ 50% a valorilor ASC medii pentru rivaroxaban, cu scăderea paralelă a efectelor farmacodinamice ale acestuia. Utilizarea rivaroxaban concomitent cu alți inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare (*Hypericum perforatum*)) poate, de asemenea, determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale rivaroxaban. Prin urmare, administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul este monitorizat îndeaproape pentru apariția semnelor și simptomelor de tromboză.

#### Alte tratamente concomitente

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic atunci când rivaroxaban a fost administrat concomitent cu midazolam (substrat al CYP3A4), digoxină (substrat al gp- P), atorvastatină (substrat al CYP3A4 și gp-P) sau omeprazol (inhibitor de pompă de protoni). Rivaroxaban nu inhibă și nu induce nicio izoformă majoră a CYP de tipul CYP3A4.

Nu s-au observat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic cu alimentele (vezi pct. 4.2).

#### Parametrii de laborator

Parametrii testelor de coagulare (de exemplu TP, aPTT, Hep Test (testul heparinei)) sunt modificați conform anticipărilor prin modul de acțiune al rivaroxaban (vezi pct. 5.1).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Siguranța și eficacitatea rivaroxaban la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza potențialului efect toxic asupra funcției de reproducere, a riscului intrinsec de sângerare și dovezilor ce indică faptul că rivaroxaban traversează bariera fetoplacentară, Rivaroxaban Teva este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

#### Alăptarea

Siguranța și eficacitatea rivaroxaban la femeile care alăptează nu au fost stabilite. Datele la animale indică faptul că rivaroxaban se secretă în lapte. Prin urmare, Rivaroxaban Teva este

contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament.

#### Fertilitatea

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

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

Rivaroxaban Teva are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate reacții adverse precum sincopa (frecvența: mai puțin frecvente) și amețelile (frecvența: frecvente) (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării rivaroxaban a fost evaluată în treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1).

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

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

<b>Indicație</b>	<b>Număr de pacienți*</b>	<b>Doza zilnică totală</b>	<b>Durata maximă de tratament</b>
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței	6790	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg După cel puțin 6 luni: 10 mg sau 20 mg	21 luni
Tratamentul TEV și prevenția TEV recurentă la nou-născuți la termen și copii cu vârsta de până la 18 ani după inițierea tratamentului standard cu anticoagulante	329	Doza ajustată în funcție de greutatea corporală pentru a obține o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg rivaroxaban o dată pe zi	12 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	7750	20 mg	41 luni

Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un sindrom coronarian acut (SCA)	10225	Administrare în doză de 5 mg sau, respectiv, 10 mg, concomitent cu AAS sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	18244	Administrare în doză de 5 mg concomitent cu AAS sau în doză de 10 mg, în monoterapie	47 luni
	3256**	5 mg administrate concomitent cu AAS	42 luni

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

\*\* Din studiul VOYAGER PAD

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la cărora li s-a administrat rivaroxaban au fost sângerările (vezi de asemenea pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos) (Tabelul 2). Sângerările raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5%) și hemoragia de tract gastrointestinal (3,8%).

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

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

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

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

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

# Din studiul VOYAGER PAD

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse raportate în asociere cu rivaroxaban la adulți și pacienți pediatrici sunt prezentate rezumativ în Tabelul 3 de mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și categoria de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )

mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) rare

( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1000$ )

foarte rare ( $< 1/10.000$ )

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

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

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>				
Anemie (inclusiv rezultatele parametrilor de laborator corespunzători)	Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup> , trombocitopenie			
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				
	Reacție alergică, dermatită alergică, angioedem și edem alergic		Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>				
Amețeli, cefalee	Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă			
<b>Tulburări oculare</b>				
Hemoragie oculară (inclusiv hemoragie conjunctivală)				
<b>Tulburări cardiace</b>				
	Tahicardie			
<b>Tulburări vasculare</b>				
Hipotensiune arterială, hematom				
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>				
Epistaxis, hemoptizie			Pneumonie eozinofilică	
<b>Tulburări gastrointestinale</b>				
Gingivoragie, hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (inclusiv	Xerostomie			

rectoragie), dureri gastrointestina le și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup>				
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				
Creștere a valorilor serice ale transaminazel or	Insuficiență hepatică, creștere a valorilor bilirubinemiei, creștere a valorilor plasmatic ale fosfatazei alcaline <sup>A</sup> , creștere a valorilor plasmatic ale GGT <sup>A</sup>	Icter, creștere a valorilor bilirubinemi ei conjugate (cu sau fără creștere concomitent ă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelula re)		
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>				
Prurit (inclusiv cazuri mai puțin frecvente de prurit generalizat), erupție cutanată tranzitorie, echimoze, hemoragie cutanată și subcutanată	Urticarie		Sindrom Stevens- Johnson/ necroliză epidermică toxică, Sindrom DRESS	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>				
Durere la nivelul extremităților <sup>A</sup>	Hemartroză	Hemoragie musculară		Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>				
Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie <sup>B</sup> ), insuficiență renală (inclusiv				Insuficiență renală/insuficien ță renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie nefropatie legată

creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice)				de anticoagulante
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>				
Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scăderea tonusului și a energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Stare de rău (inclusiv maleză)	Edem localizat <sup>A</sup>		
<b>Investigații diagnostice</b>				
	Creșterea valorilor LDH <sup>A</sup> , creșterea valorilor lipazei <sup>A</sup> , creșterea valorilor amilazei <sup>A</sup>			
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>				
Hemoragie posprocedurală (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreții la nivelul plăgii <sup>A</sup>		Pseudoanevrism vascular <sup>C</sup>		

A: observate în cazul prevenției TEV la pacienții adulți supuși intervențiilor chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului

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

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

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

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Din cauza modului farmacologic de acțiune, utilizarea Rivaroxaban Teva se poate asocia cu un risc crescut de sângerare vizibilă sau ocultă de la nivelul oricărui țesut sau organ, ceea ce poate conduce la anemie posthemoragică. Semnele, simptomele și severitatea (inclusiv cazurile cu evoluție letală) vor varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 „Managementul terapeutic al sângerării”). În cadrul studiilor clinice, cazurile de sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban decât al celui cu AVK. Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei vizibile, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent cu alte medicamente ce influențează hemostaza (vezi pct. 4.4 „Risc hemoragic”). Sângerarea menstruală poate fi mai abundentă și/sau prelungită. Complicațiile hemoragice se pot prezenta

sub formă de slăbiciune, paloare, amețeală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee și șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei cum sunt durerea precordială sau angina pectorală.

În urma administrării rivaroxaban s-au raportat complicații cunoscute ca secundare sângerării severe precum sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzate de hipoperfuzie, sau nefropatie legată de anticoagulante. Prin urmare, posibilitatea de hemoragie trebuie luată în considerare în evaluarea stării clinice a oricărui pacient tratat cu anticoagulante.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

S-au raportat cazuri rare de supradozaj cu doze de până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie ținut sub atenta observație pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi pct. "Abordarea terapeutică a sângerării"). Având în vedere absorbția limitată a rivaroxaban, în cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban de 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de plafonare, fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatic medii.

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

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

#### Abordarea terapeutică a sângerării

În cazul apariției unei complicații hemoragice la un pacient căruia i se administrează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rivaroxaban este de aproximativ 5 - 13 ore (vezi pct. 5.2). Managementul terapeutic trebuie adaptat în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei. Se poate utiliza, după cum este necesar, tratamentul simptomatic adecvat, precum compresia mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostaza chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituția de lichide și tratamentul de susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.

În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent neutralizare specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui antidot procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, experiența clinică actuală privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează rivaroxaban este limitată. Recomandarea este bazată, de asemenea, pe date non-clinice limitate. Trebuie luată în considerare repetarea administrării de factor recombinant VIIa, iar ajustarea dozei trebuie efectuată în funcție de ameliorarea sângerării. În cazul sângerărilor majore trebuie luată în considerare consultarea unui medic specialist în coagulare, în funcție de disponibilitatea locală (vezi pct. 5.1).

Nu este de așteptat ca sulfatul de protamină și vitamina K să influențeze activitatea anticoagulantă a rivaroxaban. Există o experiență limitată cu acid tranexamic și nu există experiență a utilizării acidului aminocaproic și a aprotininei la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Nu

există dovezi științifice ale existenței unui beneficiu și nici experiență cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării în proporție mare de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antitrombotici, inhibitori direcți ai factorului Xa, codul ATC: B01AF01

#### Mecanism de acțiune

Rivaroxaban este un inhibitor direct și înalt selectiv al factorului Xa, cu biodisponibilitate după administrare orală. Inhibarea factorului Xa întrerupe calea intrinsecă și extrinsecă a cascadei coagulării sângelui, inhibând atât formarea trombinei cât și dezvoltarea trombilor. Rivaroxaban nu inhibă trombina (factorul II activat) și nu s-au demonstrat efecte asupra trombocitelor.

#### Efecte farmacodinamice

La om s-a observat inhibarea dependentă de doză a activității factorului Xa. Timpul de protrombină (TP) este influențat de rivaroxaban în manieră dependentă de doză, în strânsă corelație cu concentrațiile plasmatică (valoarea r este egală cu 0,98) dacă Neoplastin este utilizat pentru testare. Alți reactivi ar putea furniza rezultate diferite. Citirea timpului de protrombină trebuie efectuată în secunde, deoarece INR este calibrat și validat numai pentru cumarinice și nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant.

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

Timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) și HepTest (testul heparinei) sunt de asemenea prelungite în funcție de doză; cu toate acestea, nu sunt recomandate pentru evaluarea efectului farmacodinamic al rivaroxaban. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. Dacă este însă indicat din punct de vedere clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin intermediul testelor anti-factor Xa cantitative calibrate (vezi pct. 5.2).

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### SCA

Programul de studii clinice cu rivaroxaban a avut ca scop demonstrarea eficacității rivaroxaban în prevenirea decesului de cauză cardiovasculară (CV), infarctului miocardic (IM) sau accidentului vascular cerebral la subiecții cu un SCA recent (infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST [STEMI], infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST [NSTEMI] sau angină instabilă [AI]). În studiul pivot dublu-orb ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15526 pacienți au fost repartizați randomizat în raport de 1:1:1 la unul din trei grupuri de tratament: rivaroxaban în doză de 2,5 mg pe cale orală de două ori pe zi, în doză de 5 mg pe cale orală de două ori pe zi sau placebo de două ori pe zi, administrate concomitent doar cu AAS sau concomitent cu AAS și o tienopiridină (clopidogrel sau ticlopidină). O condiție preliminară a fost ca pacienții cu SCA și vârsta sub 55 de ani să fi prezentat diabet zaharat sau IM în antecedente. Intervalul median de timp în care pacienții s-au aflat sub tratament a fost de 13 luni, iar durata totală a tratamentului a fost de aproape 3 ani. O proporție de 93,2% dintre pacienți au fost tratați concomitent cu AAS și o tienopiridină, iar 6,8 % numai cu AAS. Dintre pacienții la care s-a administrat dublă terapie antiplachetară, 98,8 % au primit clopidogrel, 0,9% au primit ticlopidină și 0,3% au primit



prasugrel. Pacienților li s-a administrat prima doză de rivaroxaban la cel puțin 24 ore și la cel mult 7 zile (interval mediu de 4,7 zile) după internarea în spital, dar cât mai rapid posibil după stabilizarea evenimentului SCA, incluzând procedurile de revascularizare și atunci când terapia anticoagulantă parenterală ar trebui în mod normal să fie întreruptă.

Ambele scheme de tratament cu rivaroxaban, atât cel cu doza de 2,5 mg de două ori pe zi, cât și cel cu doza de 5 mg de două ori pe zi, au fost eficiente în reducerea suplimentară a incidenței evenimentelor CV, pe fondul administrării tratamentului antiplachetar standard. Schema terapeutică cu rivaroxaban în doze de 2,5 mg de două ori pe zi a redus mortalitatea și există dovezi că doza mai mică s-a asociat cu riscuri mai scăzute de sângerare, prin urmare tratamentul cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS) în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină este recomandat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți adulți după un SCA cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci. Comparativ cu placebo, rivaroxaban a redus semnificativ incidența evenimentelor vizate de criteriul de evaluare principal compus, constând în decesul de cauză cardiovasculară, IM sau accidentul vascular cerebral. Beneficiul a fost dat de reducerea incidenței deceselor de cauză CV și a IM și a fost observat la scurt timp de la începerea tratamentului, efectul tratamentului fiind constant pe întreaga perioadă de tratament (vezi Tabelul 4 și Figura 1). De asemenea, evenimentele vizate de primul criteriu de evaluare secundar (decesul de orice cauză, IM sau accidentul vascular cerebral) au fost reduse semnificativ. O analiză retrospectivă suplimentară a evidențiat o reducere semnificativă nominală a ratelor de incidență a trombozei de stent comparativ cu placebo (vezi Tabelul 4). Ratele de incidență pentru criteriul principal de evaluare a siguranței (evenimentele hemoragice majore conform TIMI nedeterminate de bypassul aortocoronarian (non-CABG)) au fost mai mari la pacienții cărora li administrat rivaroxaban decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 6). Cu toate acestea, ratele de incidență au fost similare între rivaroxaban și placebo în ceea ce privește componentele de evenimente hemoragice letale, hipotensiune arterială care necesită tratament cu medicamente inotrope pe cale intravenoasă și intervenții chirurgicale pentru hemoragie în desfășurare.

În Tabelul 5 sunt prezentate rezultatele privind eficacitatea la pacienții supuși intervențiilor coronariene percutanate (ICP). Rezultatele în ceea ce privește siguranța la acest grup de pacienți supuși ICP au fost comparabile cu rezultatele de siguranță generale.

Pacienții cu nivel crescut de biomarkeri cardiaci (troponină sau CK-MB) și fără un accident vascular cerebral/AIT în antecedente au constituit 80% din populația de pacienți a studiului. Rezultatele pentru această populație de pacienți au fost, de asemenea, comparabile cu rezultatele de eficacitate și de siguranță generale.

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

Populația de studiu	Pacienți cu sindrom coronarian acut recent <sup>a)</sup>	
	Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi, N=5114 n(%) Riscul relativ (RR) (Î95%) valoarea-p <sup>b)</sup>	Placebo N=5113 n(%)
Deces de cauză cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Deces de orice cauză, IM sau accident vascular cerebral	320 (6,3%) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Deces de cauză cardiovasculară	94 (1,8%) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Deces de orice cauză	103 (2,0%) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)

IM	205 (4,0%) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Accident vascular cerebral	46 (0,9%) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Tromboză de stent	61 (1,2%) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

- a) populația cu intenție de tratament modificată (populația cu intenție de tratament, setul complet de analiză pentru tromboza de stent)
- b) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank
- \* superior din punct de vedere statistic
- \*\* nominal semnificativ

**Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea din studiul de fază III ATLAS ACS 2 TIMI 51 la pacienții supuși ICP**

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

- a) populația cu intenție de tratament modificată (populația cu intenție de tratament, setul complet de analiză pentru tromboza de stent)
- b) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank
- \*\* nominal semnificativ

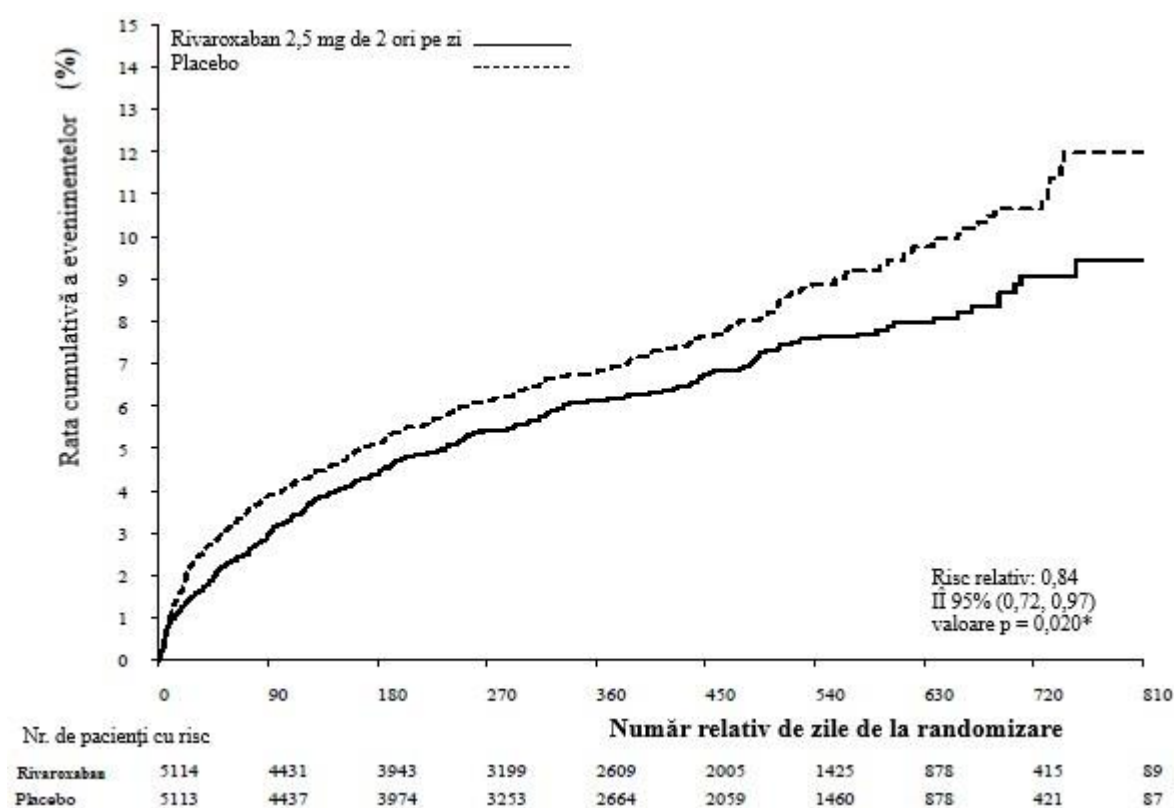
**Tabelul 6: Rezultatele privind siguranța din studiul de fază III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

Populația de studiu	Pacienți cu sindrom coronarian acut recent <sup>a)</sup>	
Doza de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi, N=5115 n(%), n (%) RR (ÎÎ 95%) valoarea-p <sup>b)</sup>	Placebo N=5125 n(%)
Eveniment hemoragic major non-CABG TIMI*	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001	19 (0,4%)
Eveniment hemoragic letal	6 (0,1%) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)

Hemoragie intracraniană simptomatică	14 (0,3%) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Hipotensiune arterială care necesită tratament cu medicamente inotrope intravenoase	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Intervenție chirurgicală pentru hemoragie în desfășurare	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfuzie de 4 sau mai multe unități de sânge pe parcursul unei perioade de 48 ore	19 (0,4%)	6 (0,1%)

- a) populația de siguranță, tratată  
b) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank  
\* semnificativ din punct de vedere statistic

**Figura 1: Timpul până la prima apariție a evenimentelor vizate de criteriul principal de eficacitate (decesul de cauză cardiovasculară (CV), IM sau accidentul vascular cerebral)**



### BAC/BAP

Studiul de fază III COMPASS (27 395 pacienți, 78,0% de sex masculin, 22,0% de sex feminin) a demonstrat eficacitatea și siguranța rivaroxaban în prevenția evenimentelor vizate de criteriul de evaluare compus, constând în deces de cauză cardiovasculară (CV), IM (infarct miocardic) și accident vascular cerebral, la pacienții cu BAC sau BAP simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice. Pacienții au fost urmăriți pe o perioadă mediană de 23 luni și timp de maximum 3,9 ani.

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

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

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

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

Tratamentul cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi a fost superior celui cu AAS 100 mg în reducerea evenimentelor vizate de criteriul de evaluare principal compus, constând în decesul de cauză CV, IM și accident vascular cerebral (vezi Tabelul 7 și Figura 2).

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

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

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

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

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

Accident vascular cerebral, IM sau deces de cauză cardiovasculară (CV)	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
-Accident vascular cerebral	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
-IM	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
-Deces de cauză CV	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Mortalitate de orice cauză	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71;0,96)	
Ischemie acută de membru	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

a) setul de analiză a populației cu intenție de tratament, analize primare

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

\* Reducerea pentru criteriul principal de evaluare a eficacității a fost superioară statistic.

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

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

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

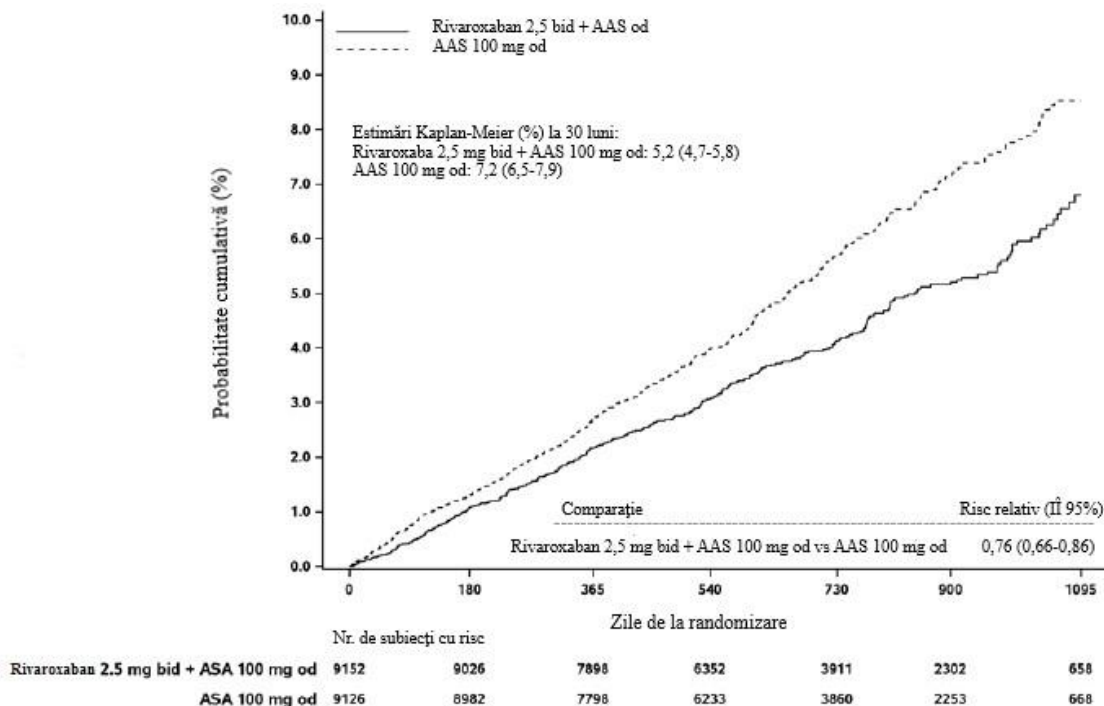
- Fără ședere peste noapte	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Hemoragie gastrointestinală majoră	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Hemoragie intracraniană majoră	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

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

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

ÎI: interval de încredere; risc cum.: riscul cumulativ de incidență (estimări Kaplan-Meier) la 30 luni; ISTH: Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*).

**Figura 2: Timpul până la prima apariție a evenimentelor vizate de criteriul principal de evaluare a eficacității (accident vascular cerebral, infarct miocardic, deces de cauză cardiovasculară) în studiul COMPASS**



bid: de două ori pe zi; od: o dată pe zi; ÎI: interval de încredere

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

În studiul pivot de fază III în regim dublu-orb **VOYAGER PAD**, 6564 pacienți după procedura recentă de revascularizare reușită a membrului inferior (chirurgicală sau endovasculară, incluzând proceduri hibride) din cauza BAP simptomatice, au fost alocați aleator într-unul din două grupuri de tratament antitrombotic: rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi sau AAS 100 mg o dată pe zi, în raport de 1:1. Pacienților li se putea administra suplimentar doza standard de clopidogrel o dată pe zi, timp de până la 6 luni. Obiectivul studiului a fost de a demonstra eficacitatea și siguranța rivaroxabanului plus AAS pentru prevenirea infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral ischemic, a decesului din cauză CV, a ischemiei acute a membrelor sau a amputației majore de etiologie vasculară la pacienți după procedurile recente de revascularizare reușite a membrului inferior din cauza BAP simptomatice. Au fost incluși pacienți cu vârsta  $\geq 50$  de ani cu BAP aterosclerotică la nivelul extremităților inferioare, moderată până la severă, documentată, evidențiată prin toate din următoarele: clinic (de exemplu, limitări funcționale), gleznă-braț [ABI]  $\leq 0,80$  sau indice deget de la picior-braț [TBI]  $\leq 0,60$  pentru pacienții fără antecedente de revascularizare a membrelor sau ABI  $\leq 0,85$  sau TBI  $\leq 0,65$  pentru pacienții cu antecedente de revascularizare a membrelor inferioare). Au fost excluși pacienții care necesitau tratament antiplachetar dual  $> 6$  luni sau orice tratament antiplachetar suplimentar altul decât AAS și clopidogrel

sau tratament anticoagulant oral, precum și pacienții cu antecedente de hemoragie intracraniană, accident vascular cerebral sau AIT, sau pacienții cu RFGe < 15 ml/minut. Durata medie a monitorizării a fost de 24 luni și monitorizarea maximă a fost de 4,1 ani. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 67 ani și 17% din populația de pacienți avea vârsta > 75 ani. Timpul median de la procedura de revascularizare de referință până la începutul tratamentului de studiu a fost de 5 zile la nivelul populației generale (6 zile după revascularizarea chirurgicală și 4 zile după revascularizarea endovasculară, incluzând procedurile hibrid). Cumulativ, la 53,0% dintre pacienți s-a administrat tratament de fond pe termen scurt cu clopidogrel, cu o durată mediană de 31 zile. Conform protocolului de studiu, tratamentul putea fi început imediat ce era posibil, dar nu mai târziu de 10 zile după o procedură de revascularizare de succes, de calificare și după asigurarea hemostazei. Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi a fost superior din punct de vedere al reducerii rezultatului compus primar reprezentat de infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic, deces de cauză CV, ischemie acută a membrelor și amputație majoră de etiologie vasculară în comparație cu AAS în monoterapie (vezi Tabelul 9). Rezultatul primar privind siguranța reprezentat de evenimentele de hemoragie majoră TIMI a fost crescut la pacienții tratați cu rivaroxaban și AAS, fără nicio creștere a hemoragiei letale sau intracraniene (vezi Tabelul 10). Rezultatele secundare de eficacitate au fost testate în ordine prespecificată, ierarhică (vezi Tabelul 9).

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

Populația de studiu	Pacienți după procedurile de revascularizare recente ale membrelor inferioare din cauza BAP simptomatice <sup>a)</sup>		
<b>Dozele de tratament</b>	<b>Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=3286 n (Risc cum. %) <sup>c)</sup></b>	<b>AAS 100 mg o dată pe zi N=3278 n (Risc cum. %) <sup>c)</sup></b>	<b>Indice de risc (ÎI 95%) <sup>d)</sup></b>
<b>Rezultatul primar de eficacitate <sup>b)</sup></b>	508 (15.5%)	584 (17.8%)	0.85 (0.76;0.96) p = 0.0043 <sup>e)*</sup>
- IM	131 (4.0%)	148 (4.5%)	0.88 (0.70;1.12)
- Accident vascular ischemic	71 (2.2%)	82 (2.5%)	0.87 (0.63;1.19)
- Deces din cauză CV	199 (6.1%)	174 (5.3%)	1.14 (0.93;1.40)
- Ischemie acută a membrelor <sup>d)</sup>	155 (4.7%)	227 (6.9%)	0.67 (0.55;0.82)
- Amputație majoră de etiologie vasculară	103 (3.1%)	115 (3.5%)	0.89 (0.68;1.16)
<b>Rezultatul secundar de eficacitate</b>			
Revascularizare neplanificată a membrului de referință pentru ischemie recurentă a membrelor	584 (17.8%)	655 (20.0%)	0.88 (0.79;0.99) p = 0.0140 <sup>e)*</sup>
Spitalizare pentru cauză coronariană sau periferică (oricare dintre membrele inferioare), de natură trombotică	262 (8.0%)	356 (10.9%)	0.72 (0.62;0.85) p < 0.0001 <sup>e)*</sup>
Mortalitatea din orice cauză	321 (9.8%)	297 (9.1%)	1.08 (0.92;1.27)
Evenimente TEV	25 (0.8%)	41 (1.3%)	0.61 (0.37;1.00)

a) setul de analiză cu intenție de tratament, analize primare, adjudecate ICAC

- b) criteriul compus reprezentat de IM, accident vascular cerebral ischemic, deces din cauză CV (deces din cauză CV și cauză necunoscută a decesului), ALI și amputație majoră de etiologie vasculară
- c) se ia în considerare numai prima apariție a evenimentului aparținând rezultatului sub analiză în sfera de date de la un subiect
- d) HR (Î 95%) se bazează pe modelul Cox al riscurilor proporționale stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea de clopidogrel, cu tratamentul drept covariabilă unică.
- e) Valoarea p unilaterală se bazează pe testul de rang logaritmic stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea clopidogrelului, cu tratamentul ca factor.
- f) ischemia acută de membru este definită ca agravare bruscă, semnificativă, a perfuziei membrelor, fie cu nou deficit de puls, fie necesitând intervenție terapeutică (adică tromboliză sau trombectomie, sau revascularizare urgentă) și ducând la spitalizare
- \* Reducerea rezultatului privind eficacitatea a fost superioară statistic.
- ALI: ischemie acută de membru inferior; Î interval de încredere; IM: infarct miocardic; CV: cardiovascular; ICAC: Comitetul Clinic Independent de Ajudecare

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

Populația de studiu	Pacienți după procedurile de revascularizare recente a membrului inferior din cauza BAP simptomatice <sup>a)</sup>		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=3256 n (Risc cum. %) <sup>b)</sup>	AAS 100 mg o dată pe zi N=3248 n (Risc cum. %) <sup>b)</sup>	Indice de risc (Î 95%) <sup>c)</sup> Valoarea p <sup>d)</sup>
Hemoragie majoră TIMI (CABG / non-CABG)	62 (1.9%)	44 (1.4%)	1.43 (0.97;2.10) p = 0.0695
- Hemoragie letală	6 (0.2%)	6 (0.2%)	1.02 (0.33;3.15)
- Hemoragie intracraniană	13 (0.4%)	17 (0.5%)	0.78 (0.38;1.61)
- Hemoragie manifestă asociată cu scăderea Hb $\geq$ 5 g/dl / Hct $\geq$ 15%	46 (1.4%)	24 (0.7%)	1.94 (1.18;3.17)
Hemoragie majoră conform ISTH	140 (4.3%)	100 (3.1%)	1.42 (1.10;1.84) p = 0.0068
- Hemoragie letală	6 (0.2%)	8 (0.2%)	0.76 (0.26;2.19)
- Hemoragie neletală critică la nivel de organ	29 (0.9%)	26 (0.8%)	1.14 (0.67;1.93)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic conform ISTH	246 (7.6%)	139 (4.3%)	1.81 (1.47;2.23)

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

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

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

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

#### BAC cu insuficiență cardiacă

Studiul **COMMANDER HF** a inclus 5022 pacienți cu insuficiență cardiacă și boală arterială



coronariană semnificativă (BAC) după o spitalizare pentru insuficiență cardiacă decompensată (HF), care au fost randomizați la unul din cele două grupuri de tratament: rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi (N=2507) sau, respectiv, placebo (N=2515). Durata mediană totală a tratamentului din studiu a fost de 504 zile. Pacienții trebuie să fi avut insuficiență cardiacă simptomatică timp de cel puțin 3 luni și fracție de ejeecție ventriculară stângă (LVEF) de  $\leq 40\%$  în interval de un an față de înrolare. La momentul inițial, valoarea mediană a fracției de ejeecție a fost de 34% (interval intercuartilic [IIC]: 28-38%) și 53% dintre subiecți au avut cardiopatie clasele III sau IV NYHA.

Analiza primară a eficacității (mai exact, evenimentele constând în deces de orice cauză, IM sau accident vascular cerebral) nu a evidențiat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupul tratat cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi și grupul la care se administra placebo, RR fiind de 0,94 (Î 95% 0,84 – 1,05),  $p=0,270$ . Pentru mortalitatea de orice cauză nu s-a observat nicio diferență între rivaroxaban și placebo din punct de vedere al numărului de evenimente (rata evenimentelor la 100 pacienți-ani; 11,41 vs. 11,63, RR=0,98; Î 95%: 0,87-1,10;  $p=0,743$ ). Rata evenimentelor pentru IM la 100 pacienți-ani (rivaroxaban vs. placebo) a fost de 2,08 vs. 2,52 (RR= 0,83; Î 95%: 0,63-1,08;  $p=0,165$ ) și pentru accident vascular cerebral, rata evenimentelor la 100 pacienți-ani a fost 1,08 vs. 1,62 (RR: 0,66; Î 95%: 0,47-0,95;  $p=0,023$ ). Evenimentele vizate de parametrul principal de evaluare a siguranței (reprezentate de sângerări letale sau sângerare la nivelul unui organ major cu potențial de dizabilitate permanentă) au apărut la 18 (0,7%) dintre pacienții grupului de tratament cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi și, respectiv, la 23 (0,9%) dintre pacienții grupului în care s-a administrat placebo (RR=0,80 Î 95%: 0,43-1,49;  $p=0,484$ ). A existat o creștere semnificativă a evenimentelor de sângerare majoră conform ISTH în grupul tratat cu rivaroxaban față de grupul cu administrare de placebo (rata evenimentelor la 100 pacienți-ani: 2,04 vs 1,21, RR 1,68; Î 95%: 1,18-2,39;  $p=0,003$ ).

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

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

Într-un studiu multicentric, deschis, randomizat, sponsorizat de investigator, cu adjudecare în regim orb a criteriului de evaluare final, rivaroxaban a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc crescut de evenimente tromboembolice (pozitiv pentru toate cele 3 teste antifosfolipidice: lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipină și anticorpi anti-beta 2- glicoproteină I). Studiul a fost sistat prematur după înrolarea a 120 de pacienți, din cauza unui număr mai mare de evenimente în rândul pacienților din brațul cu rivaroxaban. Perioada medie de urmărire a fost de 569 de zile. Cincizeci și nouă de pacienți au fost randomizați la rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl)  $< 50$  ml/min) și 61 la warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimentele tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați la rivaroxaban (4 accidente vasculare cerebrale ischemice și 3 infarcte miocardice). În rândul pacienților randomizați la warfarină nu au fost raportate evenimente. Cazuri de sângerare majoră au fost înregistrate la 4 pacienți (7%) din grupul cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

#### Copii și adolescenți

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

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

În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbția este aproape completă, iar

biodisponibilitatea este crescută (80 – 100 %) pentru comprimatele în doză de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiții de repaus alimentar/după consumul de alimente. Ingestia alimentelor nu afectează valorile ASC sau  $C_{max}$  pentru rivaroxaban la doza de 2,5 mg și 10 mg. Comprimatele de 2,5 mg și 10 mg rivaroxaban pot fi administrate cu sau fără alimente.

Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ lineară până la circa 15 mg o dată pe zi. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută și rată de absorbție scăzută, pe măsură ce se crește doza. Acest fenomen este mai accentuat în condiții de repaus alimentar decât după consumul de alimente. Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variație, CV %) se situează în intervalul 30% - 40%.

Absorbția rivaroxaban este dependentă de sediul eliberării acestuia în tractul gastrointestinal. S-au raportat scăderi de 29% și 56% ale valorilor ASC și  $C_{max}$  la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în segmentul proximal al intestinului subțire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de comprimate.

Expunerea este și mai redusă la eliberarea rivaroxaban în segmentul distal al intestinului subțire sau în colonul ascendent. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal față de stomac, deoarece aceasta poate determina o reducere a absorbției de rivaroxaban și a expunerii corelate.

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

#### Distribuție

Proporția legării de proteinele plasmatică la om este mare, de aproximativ 92% - 95%, principala proteină de legare fiind albumina serică. Volumul de distribuție este moderat, volumul la starea de echilibru  $V_{se}$  fiind de aproximativ 50 litri.

#### Metabolizare și eliminare

Din doza administrată de rivaroxaban, aproximativ 2/3 este supusă degradării metabolice, din care jumătate este eliminată ulterior pe cale renală și cealaltă jumătate prin materii fecale. Treimea finală din doza administrată este excretată direct pe cale renală sub formă de substanță activă nemodificată în urină, în principal pe calea secreției renale active.

Rivaroxaban este metabolizat prin intermediul CYP3A4, CYP2J2 și prin mecanisme independente de sistemul enzimatic CYP. Degradarea oxidativă a fracțiunii morfolinonice și hidroliza legăturilor amidice reprezintă locurile majore de metabolizare. Pe baza investigațiilor *in vitro*, rivaroxaban este un substrat al proteinelor transportoare gp-P (glicoproteina-P) și PRCM (proteina de rezistență în cancerul mamar).

Rivaroxaban sub formă nemodificată este principalul compus care se regăsește în plasma umană, fără metaboliți majori sau activi prezenți în circulație. Având un clearance sistemic de aproximativ 10 l/oră, rivaroxaban poate fi clasificat ca o substanță cu clearance scăzut. După administrarea intravenoasă a unei doze de 1 mg, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 4,5 ore. După administrarea orală, eliminarea este limitată de viteza de absorbție. Eliminarea din plasmă a rivaroxaban se produce la un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 5 până la 9 ore la persoanele tinere și la un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11 până la 13 ore la vârstnici.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Sex*

Nu au existat diferențe farmacocinetice și farmacodinamice relevante din punct de vedere clinic

între pacienții de sex feminin și cei de sex masculin.

#### *Pacienți vârstnici*

Pacienții vârstnici au prezentat concentrații plasmatiche superioare celor observate la pacienții mai tineri, cu valori medii ale ASC de aproximativ 1,5 ori mai mari, în special din cauza scăderii clearance-ului (aparent) total și la celui renal. Nu este necesară ajustarea dozei.

#### *Categorii diferite de greutate corporală*

Valorile extreme ale greutății corporale (< 50 kg sau > 120 kg) au avut doar o influență minoră asupra concentrațiilor plasmatiche ale rivaroxaban (mai puțin de 25 %). Nu este necesară ajustarea dozei.

#### *Diferențe interetnice*

Nu s-au observat diferențe interetnice relevante din punct de vedere clinic între populațiile caucaziene, afro- americane, hispanice, japoneze sau chineze din punct de vedere al farmacocineticii și farmacodinamicii rivaroxaban.

#### *Insuficiență hepatică*

Pacienții cirofici cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child Pugh A) au prezentat doar modificări minore ale farmacocineticii rivaroxaban (o creștere medie de 1,2 ori a ASC pentru rivaroxaban), aproximativ comparabile cu cele înregistrate în grupul de control corespunzător, format din voluntari sănătoși. La pacienții cirofici cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child Pugh B), ASC medie pentru rivaroxaban a crescut semnificativ, de 2,3 ori, comparativ cu voluntarii sănătoși. Valorile ASC pentru fracțiunea nelegată au crescut de 2,6 ori. De asemenea, la acești pacienți s-a observat o eliminare renală scăzută a rivaroxaban, similar celei observate la pacienți cu insuficiență renală moderată. Nu există date de la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Inhibarea activității factorului Xa a crescut cu un factor de 2,6 la pacienții cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu voluntarii sănătoși; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 2,1. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată au fost mai sensibili la rivaroxaban, rezultând un raport FC/FD (farmacocinetică/farmacodinamie) mai pronunțat între concentrație și TP. Rivaroxaban este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, inclusiv la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3).

#### *Insuficiență renală*

S-a observat o creștere a expunerii la rivaroxaban, în corelație cu scăderea funcției renale evaluată prin măsurarea clearance-ului creatininei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei de 50 - 80 ml/min), moderată (clearance al creatininei de 30 - 49 ml/min) și severă (clearance al creatininei de 15 - 29 ml/min), concentrațiile plasmatiche ale rivaroxaban (ASC) au crescut de 1,4, 1,5 și respectiv 1,6 ori. Creșterile corespunzătoare ale efectelor farmacodinamice au fost mai pronunțate. La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, inhibiția globală a activității factorului Xa a crescut cu un factor de 1,5, 1,9 și respectiv 2,0 ori comparativ cu voluntarii sănătoși; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 1,3, 2,2 și respectiv 2,4 ori. Nu există date provenite de la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min.

Din cauza legării puternice de proteinele plasmatiche, nu este de așteptat ca rivaroxaban să fie dializabil. Utilizarea nu este recomandată la pacienții cu clearance al creatininei <15 ml/min. Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu clearance al creatininei de 15 – 29 ml/min (vezi pct. 4.4).

#### Date privind farmacocinetica la pacienți

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

### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Raportul farmacocinetică/farmacodinamic (FC/FD) între concentrația plasmatică a rivaroxaban și câteva criterii farmacodinamice (FD) (inhibarea factorului Xa, TP, aPTT, Heptest) a fost evaluat după administrarea unei game largi de doze (de la 5 la 30 mg de două ori pe zi). Relația dintre concentrația de rivaroxaban și activitatea factorului Xa a fost descrisă cel mai bine prin modelul  $E_{max}$ . Pentru TP, modelul linear a furnizat în general o mai bună descriere a datelor. În funcție de reactivii diferiți utilizați pentru determinarea TP, panta a prezentat diferențe considerabile. Când s-a utilizat Neoplastin, TP inițial a fost de aproximativ 13 secunde și panta a fost de aproximativ 3 – 4 secunde/(100 mcg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II și III au corespuns datelor stabilite la subiecții sănătoși.

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea pentru indicațiile SCA și BAC/BAP la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze unice, fototoxicitatea, genotoxicitatea, carcinogenitatea potențială și toxicitatea juvenilă.

Efectele observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate s-au datorat în special activității farmacodinamice exagerate a rivaroxaban. La șobolan, au fost observate concentrații plasmatice crescute ale IgG și IgA la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic.

Nu s-au observat efecte asupra fertilității masculilor sau femelelor de șobolani. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, corelate cu modul de acțiune farmacologică a rivaroxaban (de exemplu complicații hemoragice). La concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic s-au observat efecte toxice embriofetale (avort post-implantare, retardul/continuarea osificării, pete hepatice multiple, colorate) și o incidență crescută a malformațiilor obișnuite, precum și modificări la nivelul placentei. În studiile pre- și postnatale la șobolani, vitalitatea scăzută a puilor a fost observată la doze toxice pentru mame.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Laurilsulfat de sodiu

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

#### Agent de filmare

Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E 1203)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Talc (E 553b)

Oxid galben de fer (E 172).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

Comprimate zdrobite:

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

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

PVC/PVdC – blistere din aluminiu care conțin blistere perforate cu doză unitară în cutii de 20x1, 28x1, 56x1, 60x1, 100x1, 168x1 și 196x1 comprimate.

Flacoane PEID cu capac din polipropilenă și închidere securizată pentru copii care conțin 100 comprimate.

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

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

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

##### Zdrobirea comprimatelor

Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și suspendate în 50 ml de apă și administrate printr-un tub nazogastric sau un tub de alimentare gastrică după confirmarea plasării gastrice a tubului. După aceea, tubul trebuie spălat cu apă. Deoarece absorbția de rivaroxaban depinde de locul eliberării substanței active, trebuie evitată administrarea de rivaroxaban distal stomacului, deoarece acest lucru poate duce la o absorbție redusă și, prin urmare, la o expunere redusă a substanței active. Hrănirea enterală nu este necesară imediat după administrarea comprimatelor de 2.5 mg.

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

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Germania

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

13835/2021/01-08

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

Data primei autorizări: Aprilie 2021

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

Martie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a

Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.