

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Teva 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 10 mg.

Excipient (excipienți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 177,2 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 roz, marcate cu „T” pe o față și cu „1R” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului (proteză totală a șoldului sau a genunchiului).

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți. (vezi pct. 4.4 pentru pacienții cu EP instabili hemodinamic)

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

Durata tratamentului depinde de riscul de tromboembolism venos al fiecărui pacient, care este determinat de tipul intervenției ortopedice.

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

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat Rivaroxaban Teva și să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor.

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

Doza recomandată pentru tratamentul inițial al TVP sau EP acute este de 15 mg de două ori pe zi în primele trei săptămâni, urmată de 20 mg o dată pe zi pentru continuarea tratamentului și prevenirea recurenței TVP și a EP.

La pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă) trebuie luată în considerare terapia de scurtă durată (cel puțin 3 luni). Terapia de durată mai lungă va fi avută în vedere la pacienții cu TVP sau EP provocată fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocată sau TVP sau EP recurentă în antecedente.

Atunci când este indicată profilaxia prelungită a TVP sau EP recurente (după finalizarea a minimum 6 luni de terapie pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții la care riscul de TVP sau EP recurentă este considerat crescut, precum cei cu comorbidități complicate sau cei la care a apărut TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu Rivaroxaban Teva 10 mg o dată pe zi, trebuie luată în considerare administrarea Rivaroxaban Teva în doză de 20 mg o dată pe zi.

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

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

Pentru a sprijini trecerea de la doza de 15 mg la doza de 20 mg după ziua 21 pentru tratamentul TVP/EP, este disponibil un pachet de inițiere a terapiei cu Rivaroxaban Teva pe durata primelor 4 săptămâni.

Dacă se omite o doză în timpul fazei de tratament cu 15 mg de două ori pe zi (zilele 1 - 21), pacientul trebuie să ia imediat Rivaroxaban Teva pentru a se asigura administrarea a 30 mg de Rivaroxaban Teva pe zi. În acest caz pot fi luate concomitent două comprimate de 15 mg. Pacientul trebuie să continue în ziua următoare administrarea dozei obișnuite de 15 mg de două ori pe zi, conform recomandărilor.

Dacă se omite o doză în faza de tratament cu administrare o dată pe zi, pacientul trebuie să ia imediat Rivaroxaban Teva și să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

Trecerea de la tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) la cel cu Rivaroxaban Teva

La pacienții tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și EP, trebuie întrerupt tratamentul cu AVK și inițiată terapia cu Rivaroxaban Teva atunci când valoarea INR este $\leq 2,5$.

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

Trecerea de la tratamentul cu Rivaroxaban Teva la cel cu antagoniști ai vitaminei K (AVK)

Pe parcursul trecerii de la tratamentul cu Rivaroxaban Teva la cel cu AVK, există posibilitatea ca activitatea anticoagulantă să fie inadecvată. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie asigurată continuitatea activității anticoagulante adecvate. Trebuie reținut faptul că Rivaroxaban Teva poate contribui la creșterea valorilor INR.

La pacienții trecuți 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 între tratamente, 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 atât Rivaroxaban Teva, cât și AVK, valorile INR se vor determina nu mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, dar înainte de administrarea dozei următoare 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 tratamentul cu 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 tratamentul cu Rivaroxaban Teva la cel cu 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 valorile concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban sunt crescute semnificativ. 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).

- Pentru prevenirea TEV la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei de 50 – 80 ml/min) sau cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei de 30 - 49 ml/min) (vezi pct. 5.2).
- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei de 50 – 80 ml/min) (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei de 30 – 49 ml/min) sau severă (clearance al creatininei de 15 – 29 ml/min): pacienții trebuie tratați cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. Ulterior, când doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi, în situațiile în care riscul de sângerare evaluat la pacienți depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi. Recomandarea privind utilizarea dozei de 15 mg se bazează pe modelul FC și nu a fost evaluată în acest context clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

În situațiile în care doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată.

Insuficiența hepatică

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

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi punctul 5.2).

Greutate corporală

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi punctul 5.2).

Diferențe legate de sex

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi punctul 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea rivaroxaban 10 mg comprimate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, Rivaroxaban Teva 10 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 pe cale orală.

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 piure de mere imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală.

Comprimatul zdrobit poate fi administrat de asemenea, 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 punctul 6.1.

Sângerare activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerarea gastro-intestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc înalt de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală oftalmică, vertebrală sau cerebrală recentă, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, aneurisme vasculare sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

Tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, de exemplu, heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.), derivate de heparină (fondaparinux etc.), anticoagulante orale (warfarină, dabigatran etexilat, apixaban etc.) cu excepția situațiilor specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2) sau în care se administrează HNF în dozele necesare menținerii permeabilității unui cateter central venos sau arterial (vezi pct. 4.5).

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

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Riscul hemoragic

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

În cadrul studiilor clinice, cazurile de hemoragii ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, hemoragie gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie au fost înregistrate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban decât al celui cu AVK. Astfel, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi utilă în 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. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și de anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8). La pacienții cărora li se administrează Rivaroxaban Teva pentru prevenirea TEV după o intervenție chirurgicală electivă de substituție a șoldului sau a genunchiului, această monitorizare se poate efectua prin examinarea fizică periodică a pacienților, supravegherea atentă a drenajului plăgii chirurgicale și prin măsurători periodice ale valorilor hemoglobinei. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale constituie un indiciu care impune căutarea sursei hemoragiei.

Deși 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 prin determinarea calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), concentrațiile plasmatice 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 sub 15 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Rivaroxaban Teva trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei de 30 – 49 ml/min) care sunt tratați concomitent cu alte medicamente ce cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban Teva la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament sistemic cu antimicotice azolice (precum 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 gp-P și, în consecință, pot crește concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban până la niveluri relevante 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 ce afectează hemostaza, precum medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acidul acetilsalicilic (AAS) și 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 gastro-intestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5).

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 neasociate cu ulcerații active, dar care au potențialul de a determina complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

Pacienți cu cancer

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

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

Pacienți cu proteze valvulare

Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (*transcatheter aortic valve replacement*, TAVR). Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Teva nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină că Rivaroxaban Teva asigură o anticoagulare 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-cardiolipină și anticorpi anti-beta 2-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.

Intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold

Eficacitatea și siguranța rivaroxaban nu au fost investigate în studii clinice intervenționale la pacienții supuși operațiilor chirurgicale pentru fracturi de șold.

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

Rivaroxaban Teva nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracționată în cazul pacienților cu embolie pulmonară care sunt instabili hemodinamic sau care pot beneficia de tromboliză sau embolectomie pulmonară, deoarece siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Teva nu au fost stabilite în aceste situații clinice.

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 hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul de apariție a acestor evenimente poate fi crescut și prin utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale á demeure, sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. De asemenea, riscul poate fi crescut în cazul puncțiilor epidurale sau spinale, traumatiche sau repetate. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau slăbiciune la nivelul membrelor 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 tratați cu anticoagulante sau la pacienții cărora li se va administra tratament anticoagulant pentru tromboprofilaxie.

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).

Înainte de a îndepărta cateterul epidural trebuie să treacă cel puțin 18 ore de la ultima administrare a rivaroxaban. După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban.

În cazul unei puncții traumatice, administrarea de rivaroxaban trebuie amânată timp de 24 de ore.

Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale, altele decât intervențiile chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului

Dacă este necesară efectuarea unei proceduri invazive sau a unei intervenții chirurgicale, administrarea Rivaroxaban Teva 10 mg trebuie întreruptă cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului.

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

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

Pacienți vârstnici

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

Reacții dermatologice

În perioada supravegherii după punerea pe piață au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și sindromul DRESS, în asocierie 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. Tratamentul cu rivaroxaban trebuie întrerupt la prima apariție a unei erupții cutanate severe (de exemplu, erupție care se extinde, intensă și/sau cu formare de vezicule), sau a oricăror alte semne de hipersensibilitate asociate cu leziuni ale mucoaselor.

Informații despre 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 gp-P

Administrarea rivaroxaban concomitent cu 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 rivaroxabanului, cu o amplificare semnificativă a efectelor farmacodinamice ce pot determina creșterea riscului de sângerare. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea de Rivaroxaban Teva la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament sistemic cu antimicotice azolice precum 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 plasmatiche 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 claritromicina 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, însă la pacienții cu risc crescut poate fi semnificativă.

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 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 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 ASC medii pentru rivaroxaban și o creștere de 1,3 ori a valorilor C_{max} medii. Interacțiunea cu fluconazolul este probabil irelevantă clinic la majoritatea pacienților, însă poate fi semnificativă în cazul pacienților cu risc înalt. (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 combinată a enoxaparinei (40 mg în doză unică) cu 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 rivaroxabanului.

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 naproxen 500 mg. 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 acid acetilsalicilic 500 mg.

Clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg, urmată de o doză de întreținere 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 utilizării la pacienții tratați concomitent cu AINS (inclusiv acid acetilsalicilic) și inhibitori ai agregării plachetare, deoarece aceste medicamente cresc de regulă riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

ISRS/IRSN

Ca și în cazul altor medicamente 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 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 acestora nu au fost influențate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (inclusiv TP, aPTT, inhibarea activității factorului Xa și PTE) au reflectat numai efectul rivaroxaban.

Dacă se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei în perioada de tranziție între tratamente, se poate utiliza testul de determinare a 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 rivaroxaban concomitent cu rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4, a determinat o scădere cu aproximativ 50% a valorilor ASC medii pentru rivaroxaban și scăderi paralele ale efectelor sale farmacodinamice. Utilizarea rivaroxaban concomitent cu alți inductori puternici ai CYP3A4 (precum fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul sau sunătoarea (*Hypericum perforatum*)) poate, de asemenea, determina scăderea concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban. Prin urmare, administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul este atent monitorizat pentru apariția semnelor și simptomelor de tromboză.

Alte tratamente concomitente

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative 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 au fost observate interacțiuni relevante clinic cu alimentele (vezi pct. 4.2).

Parametri de laborator

Parametrii testelor de coagulare (de exemplu, TP, aPTT, HepTest) sunt modificați conform previziunilor 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 punctul 5.3). Din cauza potențialului efect toxic asupra funcției de reproducere, a riscului intrinsec de sângerare și a dovezilor ce indică faptul că rivaroxaban traversează bariera placentară, 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 din studiile 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/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 și de a folosi utilaje. Au fost raportate reacții adverse precum sincopa (frecvență: mai puțin frecvente) și amețea.

(frecvență: frecvente) (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică totală	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți supuși intervențiilor chirurgicale electiv de înlocuire a șoldului sau genunchiului	6.097	10 mg	39 zile
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	3.997	10 mg	39 zile
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței	6.790	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg După minimum 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	7.750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un sindrom coronarian acut (SCA)	10.225	Administrare în doză de 5 mg sau, respectiv, 10 mg, concomitent fie cu AAS. fie cu AAS plus clopidogrel sau cu ticlopidină	31 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	18.244	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 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 la nivelul tractului gastro-intestinal (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 sângerare	Anemie
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți supuși intervențiilor chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului	6,8% dintre pacienți	5,9% dintre pacienți
Prevenirea tromboemboliei venoase 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 recurent 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 [#]	0,74 per 100 pacient ani ^{*** #}

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

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

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

[#] Din studiul VOYAGER PAD

Lista reacțiilor adverse prezentată 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 ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

foarte rare ($< 1/10000$)

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

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

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				
Anemie (inclusiv rezultatele parametrilor de laborator corespunzători)	Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) ^A , trombocitopenie			
Tulburări ale sistemului imunitar				
	Reacție alergică, dermatită alergică, angioedem și edem alergic		Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic	
Tulburări ale sistemului nervos				
Amețeli, cefalee	Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă			
Tulburări oculare				
Hemoragie oculară (inclusiv hemoragie conjunctivală)				
Tulburări cardiace				
	Tahicardie			
Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială, hematom				
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
Epistaxis, hemoptizie			Pneumonie eozinofilică	
Tulburări gastro-intestinale				
Gingivoragie, hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (inclusiv rectoragie), dureri gastro-intestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație ^A , diaree, vărsături ^A	Xerostomie			
Tulburări hepatobiliare				
Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Insuficiență hepatică, creștere a valorilor bilirubinemiei, creștere a valorilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline ^A , creștere a valorilor plasmaticice ale GGT ^A	Icter, creștere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				

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	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
Durere la nivelul extremităților ^A	Hemartroză	Hemoragie musculară		Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei
Tulburări renale și ale căilor urinare				
Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie ^B), insuficiență renală (inclusiv creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice)				Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie nefropatie legată de anticoagulante
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Febră ^A , edem periferic, scăderea tonusului și a energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Stare de rău (inclusiv maleză)	Edem localizat ^A		
Investigații diagnostice				
	Creșterea valorilor LDH ^A , creșterea valorilor lipazei ^A , creșterea valorilor amilazei ^A			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				
Hemoragie posprocedurală (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreții la nivelul plăgii ^A		Pseudoanevrism vascular ^C		

^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 se poate asocia cu o creștere a riscului 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 letale) vor varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 „Managementul terapeutic al sângerărilor”). În cadrul studiilor clinice, cazurile de hemoragii ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, hemoragie gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie au fost înregistrate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban decât al celui cu AVK. Astfel, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi utilă în 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 tratați concomitent cu 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 sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome de cardiopatie ischemică din cauza anemiei, cum ar fi 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 cauzată 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
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri rare de supradozaj cu doze de până la 1,960 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 unor doze supraterapeutice de 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de plafonare, fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatiche medii.

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

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

Managementul terapeutic al sângerărilor

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. Rivaroxaban are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 5 până la 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 sau tratamentul de susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritrocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.

Dacă sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile specificate mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent specific de neutralizare a 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 pe plan local (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 a utilizării acidului tranexamic și nicio 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 a utilizării hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării în proporție mare de proteinele plasmatiche, 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 administrarea orală. Inhibarea factorului Xa întrerupe calea intrinsecă și extrinsecă a cascadei coagulării sângelui, inhibând atât formarea trombinei cât și apariția 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 plasmatiche (valoarea r este egală cu 0,98) dacă Neoplastin este utilizat pentru testare. Alți reactivi ar putea furniza rezultate diferite. Citirea timpului de protrombină trebuie efectuată în secunde, deoarece INR este calibrat și validat numai pentru cumarinice și nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant. La pacienții supuși unor intervenții ortopedice majore, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 – 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 13 – 25 s (valori inițiale înaintea intervenției chirurgicale de 12 – 15 s).

În cadrul unui studiu clinic farmacologic de inversare a farmacodinamicii rivaroxaban la subiecți adulți sănătoși (n=22) au fost evaluate efectele dozelor unice (50 UI/kg) a două tipuri diferite de CCP (concentrat de complex protrombinic), un concentrat de 3 factori (Factorii II, IX și X) și un concentrat de 4 factori (Factorii II, VII, IX și X). CCP 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

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

Programul de studii clinice cu rivaroxaban a avut ca scop demonstrarea eficacității rivaroxaban în prevenția TEV, mai exact a trombozei venoase profunde (TVP) proximale și distale și a emboliei pulmonare (EP), la pacienții supuși unor intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare. Peste 9500 pacienți (7050 pacienți cu intervenție chirurgicală pentru artroplastie totală de șold și 2531 pentru artroplastie totală de genunchi) au fost evaluați în studiile clinice de fază III, controlate, randomizate, cu design dublu-orb, din programul RECORD.

Tratamentul cu rivaroxaban în doză de 10 mg o dată pe zi, administrat nu mai devreme de 6 ore după intervenția chirurgicală, a fost comparat cu tratamentul cu enoxaparină în doză de 40 mg o dată pe zi, inițiat cu 12 ore înainte de intervenția chirurgicală.

În toate cele trei studii de fază III (vezi tabelul 4), rivaroxaban a redus semnificativ incidența TEV totale (orice TVP simptomatice sau depistate la flebografie, EP fără evoluție letală și decese) și TEV majore (TVP proximală, EP fără evoluție letală și decesul asociat cu TEV), care au reprezentat criteriile principale și secundare majore predefinite de evaluare a eficacității. Mai mult decât atât, în toate cele trei studii, incidența TEV simptomatice (TVP simptomatice, EP fără evoluție letală și decesul asociat cu TEV) a fost mai scăzută la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat enoxaparină.

Criteriul principal de evaluare a siguranței, hemoragia majoră, a evidențiat incidențe comparabile la pacienții tratați cu rivaroxaban 10 mg și la cei tratați cu enoxaparină 40 mg.

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiile clinice de fază III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Populația de pacienți din studiu	4541 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de șold			2509 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de șold			2531 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de genunchi		
Doza de tratament și durata tratamentului după intervenție	Rivaroxaban 10 mg 1 dată/zi 35 ± 4 zile	Enoxaparină 40 mg 1 dată/zi 35 ± 4 zile	p	Rivaroxaban 10 mg 1 dată/zi 35 ± 4 zile	Enoxaparină 40 mg 1 dată/zi 12 ± 2 zile	p	Rivaroxaban 10 mg 1 dată/zi 12 ± 2 zile	Enoxaparină 40 mg 1 dată/zi 12 ± 2 zile	p
TEV totale	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
TEV majore	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
TEV simptomatice	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Hemoragii majore	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Analiza rezultatelor cumulate din studiile clinice de fază III a coroborat datele obținute în studiile individuale privind reducerea incidenței totale a TEV, a TEV majore și TEV simptomatice cu rivaroxaban în doză de 10 mg o dată pe zi comparativ cu enoxaparină 40 mg o dată pe zi.

Pe lângă programul de fază III RECORD, a fost efectuat un studiu de cohortă deschis, non-intervențional, post-autorizare (XAMOS) la 17413 de pacienți cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală ortopedică majoră la nivelul șoldului sau al genunchiului, pentru compararea rivaroxaban cu alte tromboprotectoare farmacologice (standard de terapie) în practica medicală curentă. Evenimentele TEV simptomatice au apărut la 57 (0,6%) dintre pacienții grupului tratat cu rivaroxaban (n = 8778) și la 88 (1,0%) dintre pacienții grupului în care s-a administrat tratamentul standard (n = 8635; RR 0,63; Î 95% 0,43-0,91; populația pentru analiza siguranței). Hemoragiile majore au apărut la 35 (0,4%) și la 29 (0,3%) dintre pacienții din grupurile tratate cu rivaroxaban și, respectiv, cu tratamentul standard (RR 1,10; Î 95% 0,67-1,80). Așadar, rezultatele au fost în concordanță cu rezultatele studiilor pivot, randomizate.

Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP

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

Au fost investigați peste 12 800 pacienți în patru studii clinice de fază III, randomizate, controlate (studiile Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension și Einstein Choice) și, suplimentar, a fost realizată o analiză integrată predefinită a rezultatelor studiilor Einstein DVT și Einstein PE. Durata combinată totală a tratamentului, în toate studiile, fost de până la 21 luni.

În studiul Einstein DVT au fost studiați 3449 pacienți cu TVP acută pentru tratamentul TVP și prevenirea recurenței TVP și EP (pacienții care s-au prezentat cu EP simptomatică au fost excluși din acest studiu). Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de decizia clinică a investigatorului.

În faza de tratament inițial de 3 săptămâni al TVP acute s-au administrat 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi. În continuare s-au administrat 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi.

În studiul Einstein PE au fost studiați 4.832 pacienți cu EP acută pentru tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și EP. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de decizia clinică a investigatorului.

În faza de tratament inițial al EP acute s-au administrat 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi, timp de trei săptămâni. În continuare s-au administrat 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi.

Atât în studiul Einstein DVT, cât și în studiul Einstein PE, regimul de tratament comparator a fost reprezentat de enoxaparină administrată timp de cel puțin 5 zile în asociere cu un antagonist al vitaminei K, până ce valorile TP/INR s-au situat în intervalul terapeutic ($\geq 2,0$). Tratamentul a fost continuat cu o doză de antagonist al vitaminei K ajustată în vederea menținerii valorilor TP/INR în intervalul terapeutic de 2,0 până la 3,0.

În studiul Einstein Extension au fost studiați 1.197 pacienți cu TVP sau EP pentru prevenirea recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost de 6 sau 12 luni suplimentare la pacienții care au finalizat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcție de decizia clinică a investigatorului. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Studiile Einstein DVT, Einstein PE și Einstein Extension au utilizat aceleași criterii principale și secundare predefinite de evaluare a eficacității. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost TEV recurentă simptomatică definită prin TVP recurentă sau EP letală sau non-letală. Criteriul secundar de evaluare a eficacității a fost definit prin evenimentele de TVP recurentă, EP non-letală și mortalitate din orice cauză.

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

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

În studiul Einstein DVT (vezi Tabelul 5), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al criteriului principal de evaluare a eficacității ($p < 0,0001$ (testul de non-inferioritate); risc relativ (RR): 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (testul de superioritate)). Beneficiul clinic net prespecificat (evenimentele evaluate prin criteriul de eficacitate principal plus evenimentele hemoragice majore) a fost raportat cu un RR de 0,67 (ÎI 95%: 0,47 - 0,95), valoare p nominală $p = 0,027$) în favoarea rivaroxaban. Valorile INR s-au situat în intervalul terapeutic pe o medie de 60,3% din timp, pe durata medie a tratamentului de 189 de zile, și pe o medie de 55,4%, 60,1%, și 62,8% din timp în cele 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prespecificată. În grupul tratat cu enoxaparină /AVK, nu a existat nicio relație clară între

valorile TTR medii raportate de centru (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0) în cele trei tertile egale și incidența TEV recurente ($P = 0,932$ pentru interacțiune). În tertila cea mai mare conform centrului, RR pentru rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (Î 95%: 0,35 - 1,35).

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

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiul de fază III Einstein DVT

Populația de pacienți din studiu	3449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică	
Doza de tratament și durata tratamentului	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 sau 12 luni N=1.731	Enoxaparină/AVK ^{b)} 3, 6 sau 12 luni N=1.718
TEV recurentă simptomatică*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recurentă simptomatică	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recurentă simptomatică	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP și TVP simptomatice	1 (0,1%)	0
EP letală/deces pentru care nu se poate exclude etiologia de EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Evenimente hemoragice majore	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni, urmat de 20 mg o dată pe zi.

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă cu și urmată de AVK.

* $p < 0,0001$ (non-inferioritate pentru un RR prespecificat de 2,0); RR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superioritate).

În studiul Einstein PE (vezi tabelul 6), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al criteriului principal de evaluare a eficacității ($p=0,0026$ (testul de non-inferioritate); RR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Beneficiul clinic net prespecificat (evenimentele evaluate prin criteriul de eficacitate principal plus evenimentele hemoragice majore) a fost raportat cu un RR de 0,849 ((Î 95%: 0,633 - 1,139), valoare p nominală $p = 0,275$). Valorile INR s-au situat în intervalul terapeutic pe o medie de 63% din timp, pe durata medie a tratamentului de 215 de zile, și pe o medie de 57%, 62%, și 65% din timp în cele 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prespecificată. În grupul tratat cu enoxaparină /AVK, nu a existat nicio relație clară între valorile TTR medii raportate de centru (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0) în cele trei tertile egale și incidența TEV recurente ($p = 0,082$ pentru interacțiune). În tertila cea mai mare conform centrului, RR pentru rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (Î 95%: 0,277 - 1,484).

Ratele de incidență pentru criteriul principal de evaluare a siguranței (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic), au fost ușor mai scăzute în grupul de tratament cu rivaroxaban (10,3% (249/2412) decât în grupul de tratament cu enoxaparină/AVK (11,4% (274/2405)). Incidența evenimentelor pentru criteriul secundar de evaluare a siguranței (evenimente hemoragice majore) a fost mai scăzută în grupul de tratament cu rivaroxaban (1,1% (26/2412) decât în grupul de tratament cu enoxaparină/AVK (2,2% (52/2405) cu un RR de 0,493 (Î 95%: 0,308 - 0,789).

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiul de fază III Einstein PE

Populația de pacienți din studiu	4832 pacienți cu EP acută simptomatică	
Doza de tratament și durata tratamentului	Rivaroxaban^{a)} 3, 6 sau 12 luni N=2.419	Enoxaparină/AVK^{b)} 3, 6 sau 12 luni N=2.413
TEV recurentă simptomatică*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recurentă simptomatică	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recurentă simptomatică	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP și TVP simptomatice	0	2 (<0,1%)
EP letală/deces pentru care nu se poate exclude etiologia de EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Evenimente hemoragice majore	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni, urmat de 20 mg o dată pe zi.

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă cu și urmată de AVK.

* $p < 0,0026$ (non-inferioritate pentru un RR prespecificat de 2,0); RR: 1,123 (0,749 – 1,684)

A fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor Einstein DVT și Einstein PE (vezi Tabelul 7)

Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din analiza comună a studiilor de fază III Einstein DVT și Einstein PE

Populația de pacienți din studiu	8.281 pacienți cu TVP sau EP acută simptomatică	
Doza de tratament și durata tratamentului	Rivaroxaban^{a)} 3, 6 sau 12 luni N=4.150	Enoxaparină/AVK^{b)} 3, 6 sau 12 luni N=4.131
TEV recurentă simptomatică*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recurentă simptomatică	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recurentă simptomatică	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP și TVP simptomatice	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP letală/deces pentru care nu se poate exclude etiologia de EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Evenimente hemoragice majore	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni, urmat de 20 mg o dată pe zi.

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă cu și urmată de AVK.

* $p < 0,0001$ (non-inferioritate pentru un RR prespecificat de 1,75); RR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Beneficiul clinic net prespecificat (evenimentele evaluate prin criteriul de eficacitate principal plus evenimentele hemoragice majore) din analiza comună a studiilor a fost raportat cu un RR de 0,771 ((Î 95%: 0,614 - 0,967), valoare p nominală p = 0,0244).

În studiul Einstein Extension (vezi tabelul 8) rivaroxaban a fost superior față de placebo din punct de vedere al criteriilor principal și secundar de evaluare a eficacității. Pentru criteriul principal de evaluare a siguranței (evenimente hemoragice majore) a existat o rată de incidență nesemnificativ mai crescută numeric în rândul pacienților tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. Criteriul secundar de evaluare a siguranței (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic) a evidențiat rate de incidență mai mari în rândul pacienților tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo.

Tabelul 8: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiul de fază III Einstein Extension

Populația de pacienți din studiu	1197 pacienți care au continuat tratamentul și profilaxia tromboemboliei venoase recurente	
Doza de tratament și durata tratamentului	Rivaroxaban ^{a)} 6 sau 12 luni N=602	Placebo 6 sau 12 luni N=594
TEV recurentă simptomatică*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurentă simptomatică	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurentă simptomatică	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP letală/deces pentru care nu se poate exclude etiologia de EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Evenimente hemoragice majore	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

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

În studiul Einstein Choice (vezi tabelul 9), ambele scheme de administrare a rivaroxaban, în doză de 20 mg și de 10 mg, au fost superioare față de acidul acetilsalicilic 100 mg conform criteriului principal de evaluare a eficacității. Rezultatele aferente criteriului principal de evaluare a siguranței (evenimente hemoragice majore) au fost similare pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg și 10 mg o dată pe zi comparativ cu acid acetilsalicilic 100 mg.

Tabelul 9: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiul de fază III Einstein Choice

Populația de pacienți din studiu	3396 pacienți care au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente		
Doza de tratament	Rivaroxaban 20 mg 1 dată/zi N=1.107	Rivaroxaban 10 mg 1 dată/zi N=1.127	AAS 100 mg 1 dată/zi N=1.131
Durata mediană a tratamentului [interval intercuartilic]	349 [189-362] zile	353 [190-362] zile	350 [186-362] zile
TEV recurentă simptomatică	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recurentă simptomatică	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recurentă simptomatică	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)

EP letală/deces pentru care nu se poate exclude etiologia de EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recurentă simptomatică, IM, accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Evenimente hemoragice majore	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV recurentă simptomatică sau hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

* p<0,001 (superioritate) Rivaroxaban 20 mg 1 dată/zi comparativ cu AAS 100 mg 1 dată/zi; RR=0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (superioritate) Rivaroxaban 10 mg 1 dată/zi comparativ cu AAS 100 mg 1 dată/zi; RR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg 1 dată/zi comparativ cu AAS 100 mg 1 dată/zi; RR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (valoare nominală)

++ Rivaroxaban 10 mg 1 dată/zi comparativ cu AAS 100 mg 1 dată/zi; RR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (valoare nominală)

Pe lângă programul de studii clinice de fază III EINSTEIN, a fost efectuat un studiu de cohortă deschis, non-intervențional, prospectiv (XALIA) cu adjucearea centrală a rezultatelor, ce au inclus evenimentele TEV recurente, hemoragia majoră și decesul. Au fost înrolați 5142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban comparativ cu terapia anticoagulantă standard în practica medicală curentă. Ratele de incidență a hemoragiei majore, TEV recurente și a deceselor de orice cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și, respectiv, 0,5%. Au existat diferențe între caracteristicile de bază ale pacienților, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficiența renală. Pentru ajustarea diferențelor măsurate inițial s-a utilizat o analiză pre-specificată stratificată prin scor de predilecție, dar cu toate acestea, diferențele reziduale ar putea influența rezultatele. Valorile RR ajustate pentru comparația rivaroxaban cu terapia standard în ceea ce privește evenimentele de hemoragie majoră, TEV recurentă și deces de orice cauză au fost de 0,77 (ÎI 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (ÎI 95% 0,54 - 1,54) și, respectiv, 0,51 (ÎI 95% 0,24 - 1,07). Aceste rezultate din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

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

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv și risc crescut

Într-un studiu multicentric, deschis, randomizat, sponsorizat de investigator, cu adjuceare 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

Agenția 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 de alimente 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 de rivaroxaban pot fi administrate cu sau fără alimente.

Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ liniară 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%, cu excepția zilei în care se desfășoară intervenția chirurgicală și a zilei următoare, când variabilitatea expunerii este crescută (70%).

Absorbția rivaroxaban este dependentă de sediul eliberării în tractul gastro-intestinal S-au raportat scăderi de 29% și 56% ale valorilor ASC și C_{max} la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în 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 plasmatice 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_{ss} 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 pe cale 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 plasmatice mai mari decât cele 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 al 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 plasmatice ale rivaroxaban (mai puțin de 25%). Nu este necesară ajustarea dozei.

Diferențe interetnice

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

Insuficiența 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 scăzută a rivaroxaban pe cale renală, 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 afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant 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 corelată 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 plasmatice ale rivaroxaban (ASC) au crescut de 1,4, 1,5 și, respectiv, 1,6 ori. Creșterile corespunzătoare ale efectelor farmacodinamice au fost mai pronunțate.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, inhibiția globală a activității factorului Xa a crescut cu un factor de 1,5, 1,9 și respectiv 2,0 comparativ cu voluntarii sănătoși; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 1,3, 2,2 și, respectiv, 2,4. Nu există date provenite de la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min.

Din cauza legării în proporție mare de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

Utilizarea la pacienții cu clearance al creatininei <15 ml/min nu este recomandată. Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance al creatininei de 15 – 29 ml/min (vezi pct. 4.4).

Date privind farmacocinetica la pacienți

La pacienții care primesc rivaroxaban pentru prevenția TEV acute în doză de 10 mg o dată pe zi, media geometrică a concentrației (interval de predicție de 90%) la 2 - 4 ore și la aproximativ 24 ore după administrarea dozei (reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în intervalul dintre doze) a fost de 101 (7- 273) și, respectiv, 14 (4 - 51) mcg/l.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Raportul farmacocinetică/farmacodinamică (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} . În ceea ce privește TP, modelul liniar a furnizat în general o mai bună descriere a datelor. În funcție de diferiții reactivi utilizați pentru determinarea TP, panta a prezentat diferențe considerabile. Atunci 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 fost consecvente cu datele înregistrate la subiecții sănătoși.

Valorile inițiale ale factorului Xa și TP observate la pacienți au fost influențate de intervenția chirurgicală, rezultând o diferență în panta curbei concentrație – TP, între valorile din ziua succesivă intervenției chirurgicale și cele la starea de echilibru.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea pentru prevenția primară a TEV la copii și la adolescenți 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 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 plasmatică crescute ale IgG și IgA la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic.

Nu au fost observate 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 plasmatică relevante din punct de vedere clinic s-au observat efecte toxice embriofetale (avort post-implantare, retardul/continuarea osificării, multiple pete hepatice 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 (E 171)
Macrogol 3350
Talc (E 553b)
Carmin (E 120)
Oxid galben de fer (E 172)
Oxid roșu 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 5x1, 10x1, 28x1, 30x1, 90x1, 98x1, 100x1 și 112x1 comprimate.

Flacoane PEID cu capac din polipropilenă și închidere securizată pentru copii care conțin 100 și 200 (2x100) comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminare 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 10 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

13836/2021/01-10

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>.